



**Firialta<sup>®</sup>**  
(finerenona)

Bayer S.A.  
Comprimido revestido  
10 mg e 20 mg



**Firialta<sup>®</sup>**  
**finerenona**

**APRESENTAÇÕES**

Firialta<sup>®</sup> (finerenona) é apresentado na forma de comprimidos revestidos em cartucho com blister contendo 28 comprimidos revestidos de 10 mg ou 20 mg.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

- Comprimido de 10 mg - cada comprimido revestido contém 10 mg de finerenona.  
Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho.
- Comprimido de 20 mg - cada comprimido revestido contém 20 mg de finerenona.  
Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Firialta<sup>®</sup> (finerenona) é indicado para o tratamento da doença renal crônica (estágios 3 e 4 com albuminúria) associada ao diabetes tipo 2 em adultos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

➤ **Eficácia clínica e segurança**

**- Doença renal crônica e diabetes tipo 2**

O estudo FIDELIO-DKD foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico de Fase III que investigou o efeito de Firialta<sup>®</sup> (finerenona) em comparação com o placebo nos desfechos renais e cardiovasculares em pacientes adultos com doença renal crônica e diabetes tipo 2. Os pacientes eram elegíveis com base na evidência de albuminúria persistente (> 30 mg/g a 5.000 mg/g), TFGe de 25 a 75 mL/min/ 1,73m<sup>2</sup>, potássio sérico ≤ 4,8 mmol/L na randomização e deveriam estar recebendo tratamento padrão, incluindo uma dose máxima tolerada aprovada de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA). Pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e New



York Heart Association II-IV foram excluídos devido à recomendação classe 1A para terapia de ARM.

O desfecho primário no estudo FIDELIO-DKD foi um composto de tempo até a primeira ocorrência de falência renal (definida como diálise crônica ou transplante renal, ou uma diminuição sustentada na TFGe para  $<15 \text{ mL/min/1,73m}^2$  em pelo menos 4 semanas), um declínio sustentado na TFGe de 40% ou mais em comparação com o basal ao longo de pelo menos 4 semanas, ou morte renal. O desfecho secundário principal foi um composto de tempo até a primeira ocorrência de morte cardiovascular (CV), infarto do miocárdio (IM) não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca. O estudo analisou 5.674 pacientes selecionados randomicamente para receber Firalta<sup>®</sup> (finerenona) 10 mg ou 20 mg uma vez ao dia (N = 2833), ou placebo (N = 2841), com uma duração média de acompanhamento de 2,6 anos. Após a notificação de término do estudo, o estado vital foi obtido para 99,7% dos pacientes. A população do estudo foi de 63% brancos, 25% asiáticos e 5% negros. A idade média na inclusão era de 66 anos e 70% dos pacientes eram do sexo masculino. Na linha de base a TFGe média foi de  $44,3 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , com 55% dos pacientes tendo uma TFGe  $<45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , a razão albumina/creatinina mediana na urina (RACU) foi de 852 mg/g, e a hemoglobina glicada A1c média (HbA1c) foi de 7,7%, 46% tinham histórico de doença cardiovascular aterosclerótica, 30% tinham histórico de doença arterial coronariana, 8% tinham histórico de insuficiência cardíaca e a pressão arterial média era 138/76 mmHg. A duração média do diabetes tipo 2 na linha de base era de 16,6 anos e um histórico de retinopatia diabética e neuropatia diabética foi relatado em 47% e 26% dos pacientes, respectivamente, na linha de base. Na linha de base, quase todos os pacientes estavam com iECA (34%) ou BRA (66%), e 97% dos pacientes usavam um ou mais medicamentos antidiabéticos (insulina [64%], biguanidas [44%], agonistas do receptor peptídeo-1 semelhante ao glucagon [GLP-1] [7%], inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 [SGLT2] [5%]). Os outros medicamentos mais frequentemente tomados na linha de base foram estatinas (74%) e bloqueadores dos canais de cálcio (63%).

Firalta<sup>®</sup> (finerenona) demonstrou superioridade em relação ao placebo reduzindo significativamente o risco do desfecho composto primário em comparação com o placebo em uma análise de tempo até o evento usando o modelo de riscos proporcionais Cox e teste log-rank (HR 0,82, IC 95% 0,73-0,93,  $p = 0,0014$ ). Vide Figura 1/ Tabela 1 abaixo.

Firalta<sup>®</sup> (finerenona) também reduziu significativamente o risco do desfecho composto secundário principal de tempo para a primeira ocorrência de morte CV, IM não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com placebo (HR 0,86, IC 95% 0,75-0,99,  $p = 0,0339$ ). Vide Figura 2. Os desfechos secundários pré-especificados de tempo até o evento estão incluídos na Tabela 1. Para o desfecho secundário de mudança na RACU da linha de base até o mês 4, uma redução relativa de 31,2% foi observada no grupo Firalta<sup>®</sup> (finerenona) em comparação com o placebo. O efeito do tratamento para os desfechos primários e secundários principais



foi geralmente consistente ao longo de todos os subgrupos, incluindo região, TFGe, RACU, pressão arterial sistólica (PA) e HbA1c na linha de base.

No estudo FIDELIO-DKD, eventos de diminuição da taxa de filtração glomerular foram relatados em 6,3% dos pacientes tratados com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) em comparação com 4,7% dos pacientes tratados com placebo, e aqueles que levaram à descontinuação permanente em pacientes que receberam Firalta<sup>®</sup> (finerenona) foram 0,2% versus 0,3% no grupo placebo. Os pacientes em uso de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) experienciaram uma diminuição inicial na TFGe (média 2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) que foi atenuada ao longo do tempo em comparação com o placebo. Esta diminuição demonstrou ser reversível após a descontinuação do tratamento. A diminuição inicial da TFGe foi associada à preservação a longo prazo da função renal.

**Tabela 1: Análise dos desfechos primários e secundários de tempo até o evento (e seus componentes individuais) no Estudo de Fase III FIDELIO-DKD**

	<b>Indivíduos com Doença Renal Crônica e Diabetes Tipo 2</b>		
	<b>Firalta<sup>®</sup> (finerenona)* 10 ou 20 mg uma vez ao dia N=2833</b>	<b>Placebo* N=2841</b>	<b>Efeito do tratamento Firalta<sup>®</sup> (finerenona) / Placebo</b>



<b>Desfechos primário e secundário de tempo para o evento:</b>	<b>n (%)</b>	<b>Taxa do evento (100 pacientes -ano)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Taxa do evento (100 pacientes -ano)</b>	<b>Razão de risco (Hazard Ratio) (IC 95%)</b>	<b>Valor-p</b>
Composto primário de falência renal, declínio sustentado da TFG <sub>e</sub> ≥40% ou morte renal	504 (17,8%)	7,59	600 (21,1%)	9,08	0,82 [0,73;0,93]	0,0014
Falência renal	208 (7,3%)	2,99	235 (8,3%)	3,39	0,87 [0,72;1,05]	-
Declínio sustentado da TFG <sub>e</sub> ≥40%	479 (16,9%)	7,21	577 (20,3%)	8,73	0,81 [0,72;0,92]	-
Morte renal	2 (<0,1%)	-	2 (<0,1%)	-	-	-
Composto secundário de morte CV, IM não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca	367 (13,0%)	5,11	420 (14,8%)	5,92	0,86 [0,75;0,99]	0,0339
Morte CV	128 (4,5%)	1,69	150 (5,3%)	1,99	0,86 [0,68;1,08]	-

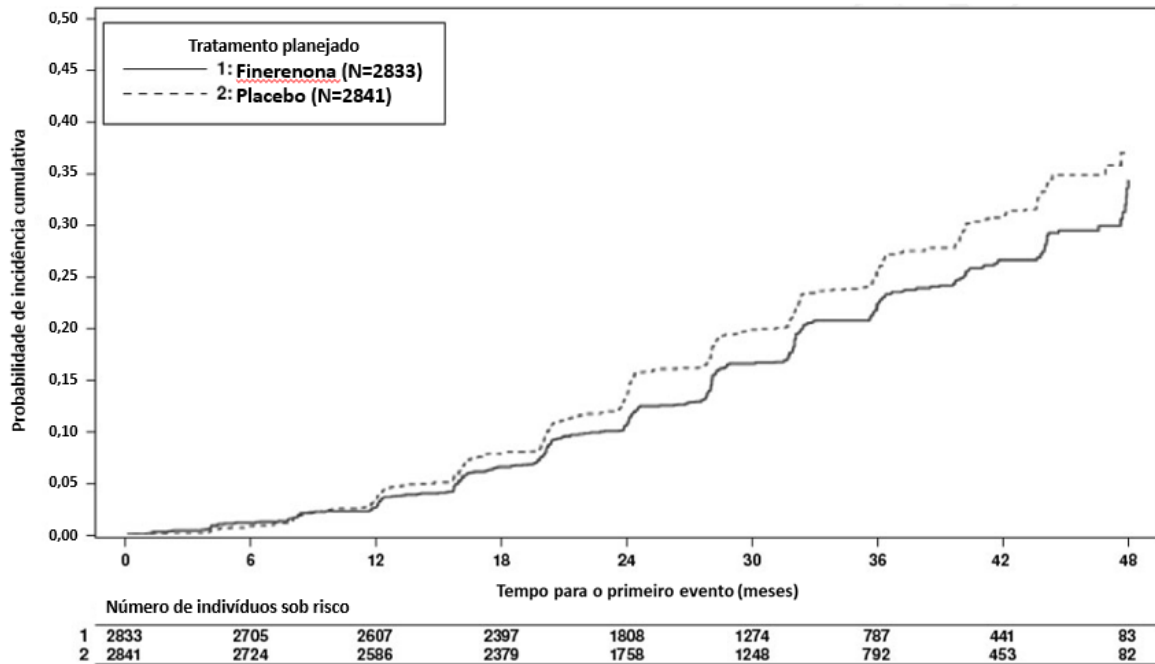


IM não-fatal	70 (2,5%)	0,94	87 (3,1%)	1,17	0,80 [0,58;1,09]	-
Acidente vascular cerebral não-fatal	90 (3,2%)	1,21	87 (3,1%)	1,18	1,03 [0,76;1,38]	-
Hospitalização por insuficiência cardíaca	139 (4,9%)	1,89	162 (5,7%)	2,21	0,86 [0,68;1,08]	-
Mortalidade por todas as causas	219 (7,7%)	2,90	244 (8,6%)	3,23	0,90 [0,75;1,07]	0,2348*
Hospitalização por todas as causas	1263 (44,6%)	22,56	1321 (46,5%)	23,87	0,95 [0,88;1,02]	-
Falência renal, declínio sustentado da TFGe $\geq$ 57% ou morte renal	252 (8,9%)	3,64	326 (11,5%)	4,74	0,76 [0,65;0,90]	-

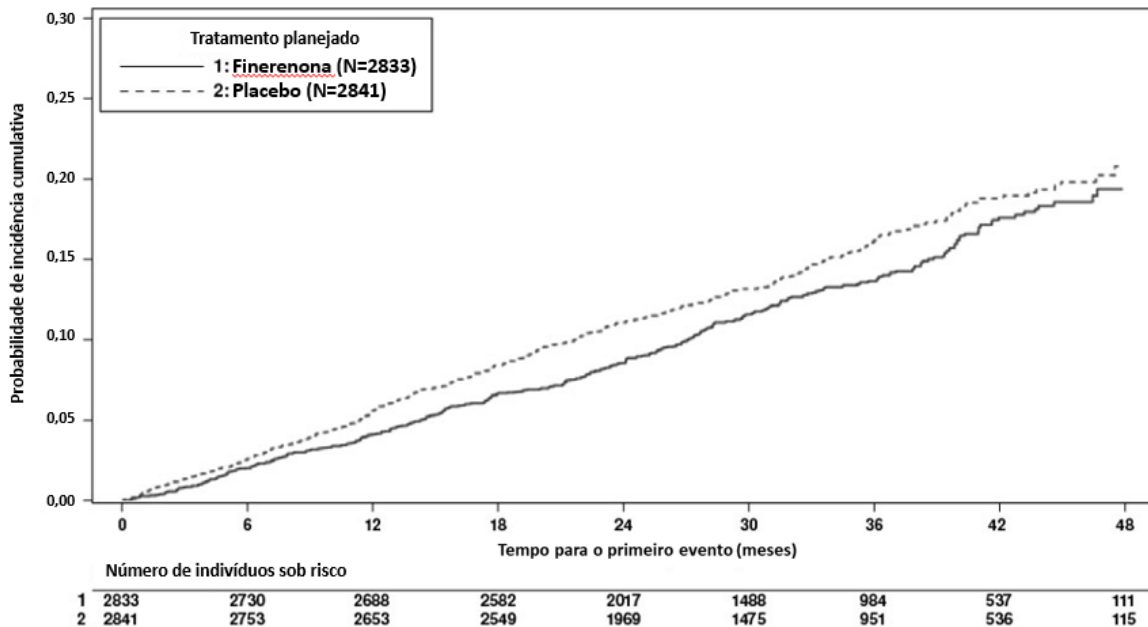
\* Tratamento adicional à dose máxima tolerada aprovada de iECA ou BRA.

\*\* Não significativo

**Figura 1: Tempo para a primeira ocorrência de falência renal, declínio sustentado da TFGe  $\geq$  40% da linha de base ou morte renal no estudo FIDELIO-DKD**



**Figura 2: Tempo para a primeira ocorrência de morte CV, infarto do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca no estudo FIDELIO-DKD**



### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS



### **- Mecanismo de ação**

A finerenona é um antagonista não esteroidal seletivo do receptor mineralocorticoide (RM) que atenua potentemente a inflamação e a fibrose mediadas pela superativação do RM. O RM é expresso nos rins, coração e vasos sanguíneos, onde a finerenona também neutraliza a retenção de sódio e os processos hipertróficos. A finerenona tem uma alta potência e seletividade para o RM devido à sua estrutura não esteroidal e modo de ligação volumoso. A finerenona não tem afinidade relevante a receptores de androgênio, de progesterona, de estrogênio e de glicocorticoides e, portanto, não causa eventos adversos relacionados ao hormônio sexual (por exemplo, ginecomastia). Sua ligação ao RM leva a um complexo de ligação receptor específico que bloqueia o restabelecimento de coativadores transcricionais envolvidos na expressão de mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos.

### **- Efeitos farmacodinâmicos**

No FIDELIO DKD, um estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico em pacientes adultos com DRC e DM2, a redução relativa, corrigida por placebo, na razão albumina/creatinina urinária (RACU) em pacientes randomizados para Firalta<sup>®</sup> (finerenona) foi de 31% no mês 4.

No ARTS DN, um estudo de fase IIb multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes adultos com DRC e DM2, a redução relativa corrigida por placebo na RACU no Dia 90 foi de 25% e 38% em pacientes tratados com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) 10 mg e 20 mg uma vez ao dia, respectivamente.

### **➤ Propriedades farmacocinéticas**

#### **- Relação Farmacocinética/ Farmacodinâmica**

A relação concentração-efeito ao longo do tempo para RACU foi caracterizada por um modelo de efeito máximo indicando saturação em altas exposições. O tempo previsto pelo modelo para atingir o estado estacionário completo (99%) do efeito do medicamento na RACU foi de 138 dias. A meia-vida farmacocinética (PK) foi de 2-3 horas e o estado estacionário de PK foi alcançado após 2 dias, indicando um efeito indireto e retardado nas respostas farmacodinâmicas.

#### **➤ Efeito dos alimentos**

A ingestão de alimentos com alto teor de gordura e alto teor calórico aumentou a AUC da exposição à finerenona em 21%, reduziu o  $C_{max}$  em 19% e prolongou o tempo para atingir o  $C_{max}$  para 2,5 horas. Como isso não é considerado clinicamente relevante, a finerenona pode ser tomada com ou sem alimentos (vide “Posologia e modo de usar”)

### **- Absorção**





A finerenona é quase completamente absorvida após administração oral. A absorção é rápida com as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aparecendo entre 0,5 e 1,25 horas após a ingestão do comprimido em jejum. A biodisponibilidade absoluta da finerenona é de 43,5% devido ao metabolismo de primeira passagem na parede intestinal e no fígado. A finerenona é um substrato do transportador de efluxo P-gp in vitro, no entanto, não é considerado relevante para sua absorção in vivo devido à alta permeabilidade da finerenona.

#### **- Distribuição**

O volume de distribuição no estado de equilíbrio ( $V_{ss}$ ) da finerenona é de 52,6 L. A ligação da finerenona à proteína plasmática humana in vitro é de 91,7%, sendo a albumina sérica a principal proteína de ligação.

#### **- Metabolismo/ Biotransformação**

Aproximadamente 90% do metabolismo da finerenona é mediado pelo CYP3A4 e 10% pelo CYP2C8. Quatro metabólitos principais foram encontrados no plasma. Todos os metabólitos são farmacologicamente inativos.

#### **- Eliminação/ Excreção**

A eliminação da finerenona do plasma é rápida, com uma meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) de cerca de 2 a 3 horas. A excreção de finerenona inalterada representa uma via secundária (<1% da dose na urina devido à filtração glomerular, <0,2% nas fezes). Cerca de 80% da dose administrada foi excretada pela urina e aproximadamente 20% da dose foi excretada pelas fezes, quase exclusivamente na forma de metabólitos. Com uma depuração sanguínea sistêmica de cerca de 25 L/h, a finerenona pode ser classificada como um fármaco de depuração baixa.

#### **- Linearidade/ Não-linearidade**

A farmacocinética da finerenona é linear ao longo do intervalo de dose investigado de 1,25 a 80 mg.

#### **- Informações adicionais para populações especiais**

##### **- Pacientes com insuficiência renal**

A insuficiência renal leve ( $CL_{CR}$  60 - <90 mL/ min) não afetou a AUC e  $C_{m\acute{a}x}$  da finerenona. Em comparação com indivíduos com função renal normal ( $CL_{CR} \geq 90$  mL/ min), o efeito do comprometimento renal moderado ( $CL_{CR}$  30 - <60 mL / min) ou grave ( $CL_{CR} <30$  mL/ min) na AUC da finerenona foi semelhante com aumentos de 34-36%. A insuficiência renal moderada ou grave não teve efeito sobre a  $C_{m\acute{a}x}$  (vide “Posologia e modo de usar”).



Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se prevê que a finerenona seja dialisável.

#### **- Pacientes com insuficiência hepática**

Não houve alteração na exposição à finerenona em indivíduos cirróticos com insuficiência hepática leve (vide “Posologia e modo de usar”).

Em indivíduos cirróticos com insuficiência hepática moderada, a AUC média da finerenona foi aumentada em 38% e 55%, respectivamente, enquanto não se observou alteração na  $C_{máx}$  que permaneceu inalterada em comparação com indivíduos de controle saudáveis (vide “Posologia e modo de usar”).

Não existem dados em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

#### **- Pacientes geriátricos**

Dos 2.827 pacientes que receberam Firialta<sup>®</sup> (finerenona) no estudo FIDELIO-DKD, 58% dos pacientes tinham 65 anos ou mais e 15% tinham 75 anos ou mais. Nenhuma diferença geral de segurança ou eficácia foi observada entre esses pacientes e os pacientes mais jovens.

Em um estudo de fase I (N=48) pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) exibiram concentrações plasmáticas de finerenona mais elevadas do que os indivíduos mais jovens ( $\leq 45$  anos de idade), com valores médios de AUC e  $C_{máx}$  sendo 34% e 51% mais elevados nos idosos (vide “Posologia e modo de usar”).

As análises farmacocinéticas populacionais não identificaram a idade como uma covariável para a AUC ou  $C_{máx}$  da finerenona.

#### **- Gênero**

O gênero não teve efeito sobre a farmacocinética da finerenona (vide “Posologia e modo de usar”).

#### **- Peso corpóreo**

As análises farmacocinéticas da população identificaram o peso corporal como uma covariável para a  $C_{máx}$  da finerenona. A  $C_{máx}$  de um indivíduo com peso corpóreo de 50 kg foi estimada em 43% a 51% maior em comparação com um indivíduo de 100 kg. A adaptação da dose com base no peso corpóreo não é garantida (vide “Posologia e modo de usar”).

#### **- Diferenças étnicas**



As análises farmacocinéticas da população em pacientes não demonstraram nenhuma diferença clinicamente relevante na exposição à finerenona entre pacientes asiáticos e caucasianos (vide “Posologia e modo de usar”).

#### **- Tabagismo**

A finerenona não é metabolizada por uma enzima que é induzida pela fumaça do tabaco (vide “Posologia e modo de usar”).

#### **➤ Dados pré-clínicos de segurança**

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida genotoxicidade, fototoxicidade, carcinogenicidade e fertilidade masculina e feminina.

#### **- Toxicidade de dose repetida**

Em cães, um peso e tamanho reduzidos da próstata foram encontrados em uma AUC não ligada de cerca de 10 a 60 vezes a dos humanos. A dose livre de achados fornece uma margem de segurança de cerca de 2.

#### **- Toxicidade sistêmica**

Nos estudos de toxicidade em animais, a finerenona causou prejuízo no equilíbrio hidroeletrólítico com uma resposta secundária nas suprarrenais, conforme esperado pelo modo de ação. Nos estudos de curto prazo em ratos, alterações secundárias adicionais foram encontradas nos rins e na bexiga urinária que não foram reproduzidas no estudo crônico. Além disso, foram encontradas alterações atróficas no trato genital feminino de ratas em estudos de curto prazo em exposições que representam uma AUC não-ligada de 19 vezes que em humanos a uma dose de 20 mg, indicando pouca relevância clínica.

Em cães, uma redução no peso e tamanho da próstata foram encontrados em uma AUC não-ligada de cerca de 10 a 60 vezes que a em humanos, indicando pouca relevância clínica.

#### **- Embriotoxicidade/ Teratogenicidade**

No estudo de toxicidade embriofetal em ratos, a finerenona resultou em pesos placentários reduzidos e sinais de toxicidade fetal, incluindo pesos fetais reduzidos e ossificação retardada na dose materna tóxica de 10 mg/kg/dia correspondendo a uma AUC não-ligada de 19 vezes que em humanos. Com 30 mg/kg/dia, a incidência de variações viscerais e esqueléticas aumentou (edema leve, cordão umbilical encurtado, fontanela ligeiramente aumentada) e um feto apresentou malformações complexas, incluindo uma malformação rara (arco aórtico duplo) em uma AUC não-ligada de cerca de 25 vezes que em humanos. As doses livres de quaisquer achados (dose baixa em ratos, dose alta em coelhos) forneceram



margens de segurança de 10 a 13 vezes para a  $AUC_{\text{não-ligada}}$ . Portanto, os achados em ratos não indicam um aumento da preocupação com danos fetais (vide “Fertilidade, gravidez e lactação”).

Quando os ratos foram expostos durante a gravidez e lactação no estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal, um aumento da mortalidade das crias e outros efeitos adversos (peso inferior das crias, desdobramento tardio do pavilhão auricular) foram observados com a  $AUC_{\text{não-ligada}}$  em cerca de 4 vezes a esperada em humanos. Além disso, a prole mostrou atividade locomotora ligeiramente aumentada, mas nenhuma outra alteração neurocomportamental começando em cerca de 4 vezes a  $AUC_{\text{não-ligada}}$  esperada em humanos. A dose livre de achados forneceu uma margem de segurança de cerca de 2 para  $AUC_{\text{não-ligada}}$ . O aumento da atividade locomotora na prole pode indicar um risco potencial para o feto. Além disso, devido aos resultados em filhotes, um risco para um recém-nascido/ lactente não pode ser excluído (vide “Advertências e precauções” e “Fertilidade, gravidez e lactação”).

#### **- Toxicidade reprodutiva**

A fertilidade masculina não foi afetada por Firialta<sup>®</sup> (finerenona) (vide “Fertilidade, gravidez e lactação”).

A finerenona causou redução da fertilidade feminina (diminuição do número de corpos lúteos e locais de implantação), bem como sinais de toxicidade embrionária precoce (aumento da perda pós-implantação e diminuição do número de fetos viáveis) em cerca de 21 vezes a  $AUC_{\text{não-ligada}}$  humana. Além disso, os pesos ovarianos reduzidos foram encontrados em cerca de 17 vezes a  $AUC_{\text{não ligada}}$  humana. Nenhum efeito na fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário inicial foi encontrado em 10 vezes a  $AUC_{\text{não ligada}}$  humana. Portanto, os achados em ratas fêmeas são de pouca relevância clínica (vide ‘Fertilidade, gravidez e lactação’).

#### **- Genotoxicidade e pontencial carcinogenico**

A finerenona é não-gerotóxica.

Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos, a finerenona não mostrou um potencial carcinogênico em ratos machos e fêmeas, bem como em camundongos fêmeas. Em camundongos machos, a finerenona resultou em um aumento no adenoma de células de Leydig em doses que representam 26 vezes a  $AUC_{\text{não-ligada}}$  em humanos. Uma dose que representa 17 vezes a  $AUC_{\text{não-ligada}}$  em humanos não causou nenhum tumor. Com base na sensibilidade conhecida dos roedores para desenvolver esses tumores e no mecanismo baseado na farmacologia em doses supraterapêuticas, bem como nas margens de segurança adequadas, o aumento dos tumores de células de Leydig em camundongos machos não é clinicamente relevante.



#### **- Farmacologia de segurança**

Nos estudos de farmacologia de segurança que avaliaram a função nervosa, respiratória e cardiovascular, o único achado foi um ligeiro encurtamento do intervalo PQ em cães em concentrações plasmáticas livres de cerca de 6 vezes a concentração terapêutica humana. Portanto, nenhuma relevância clínica é esperada.

#### **- Avaliação de risco ambiental**

Consulte a seção “Instruções de uso / manuseio” para o descarte de qualquer produto não utilizado.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Firialta<sup>®</sup> (finerenona) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (Veja item “Composição”).**

**Firialta<sup>®</sup> (finerenona) é contraindicado em pacientes:**

- **tomando medicamentos concomitantes que são inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistate, claritromicina, telitromicina e nefazodona) (vide “Interações medicamentosas”).**
- **com doença de Addison.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **- Hipercalemia**

**Hipercalemia foi observada em pacientes tratados com Firialta<sup>®</sup> (finerenona).**

**Alguns pacientes têm maior risco de desenvolver hipercalemia. Os fatores de risco incluem baixa TFGe, potássio sérico mais alto e episódios anteriores de hipercalemia. Considere um monitoramento mais frequente nesses pacientes.**

**O início do tratamento com Firialta<sup>®</sup> (finerenona) não é recomendado se o potássio sérico for > 5,0 mmol/L. Se o potássio sérico for > 4,8 a 5,0 mmol/L, o início do tratamento com Firialta<sup>®</sup> (finerenona) pode ser considerado com monitoramento adicional do potássio sérico nas primeiras 4 semanas com base nas características do paciente e nos níveis de potássio sérico. (vide “Posologia e modo de usar”).**

**Suspenda Firialta<sup>®</sup> (finerenona) em pacientes tratados se potássio sérico for > 5,5 mmol/L. Siga as diretrizes locais para o gerenciamento da hipercalemia. Reinicie Firialta<sup>®</sup> (finerenona) com 10 mg uma vez ao dia se potássio sérico ≤ 5,0 mmol/L. (vide “Posologia e modo de usar”).**

**Meça novamente o potássio sérico e a TFGe em todos os pacientes 4 semanas após o início ou reinício ou titulação do tratamento com Firialta<sup>®</sup> (finerenona). Depois disso,**



meça novamente o potássio sérico periodicamente e conforme necessário com base nas características do paciente e nos níveis de potássio sérico. (vide “Posologia e modo de usar”).

#### **Medicações concomitantes**

O risco de hipercalemia também pode aumentar com a ingestão de medicamentos concomitantes que podem aumentar o potássio sérico (vide “Interações medicamentosas”). Veja também “Uso concomitante de substâncias que afetam a exposição à finerenona”.

**Firialta<sup>®</sup> (finerenona) não deve ser administrada concomitante com os seguintes medicamentos:**

- diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, amilorida, triamtereno)
- outros antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARMs) (por exemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Use Firialta<sup>®</sup> (finerenona) com cuidado e monitore o potássio sérico quando tomado concomitantemente com os seguintes medicamentos:

- suplementos de potássio
- trimetoprima ou trimetoprima-sulfametoxazol. A descontinuação temporária de Firialta<sup>®</sup> (finerenona) pode ser necessária.

#### **- Insuficiência renal**

O risco de hipercalemia aumenta com a diminuição da função renal. O monitoramento contínuo da função renal deve ser realizado conforme necessário de acordo com a prática padrão (vide “Posologia e modo de usar”).

O início do tratamento com Firialta<sup>®</sup> (finerenona) não deve ser iniciado em pacientes com TFG<sub>e</sub> < 25 mL/min/1,73m<sup>2</sup> uma vez que a experiência clínica é limitada (vide “Posologia e modo de usar” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Devido a dados clínicos limitados, o tratamento com finerenona deve ser descontinuado em pacientes que progrediram para doença renal em estágio final (TFG<sub>e</sub> < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).TFG<sub>e</sub> (vide “Posologia e modo de usar”).

#### **- Insuficiência cardíaca**

Pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração ejeção reduzida e New York Heart Association II-IV, foram excluídos do estudo clínico fase III (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).



#### **- Insuficiência hepática**

O tratamento com Firalta® (finerenona) não deve ser iniciado com pacientes com insuficiência hepática. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) não foram estudados (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Devido a um aumento significativo esperado na exposição à finerenona, evite o uso de Firalta® (finerenona) em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Posologia e modo de usar”). Devido a um aumento na exposição à finerenona, considere o monitoramento adicional do potássio sérico e adapte o monitoramento de acordo com as características do paciente em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) (vide “Posologia e modo de usar” e “Propriedades farmacocinéticas”).

#### **- Uso concomitante de substâncias que afetam a exposição à finerenona**

##### **Inibidores moderados e fracos do CYP3A4**

Espera-se que o uso concomitante de Firalta® (finerenona) com inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina e verapamil) e inibidores fracos do CYP3A4 (por exemplo, amiodarona e fluvoxamina) aumente a exposição à finerenona (vide “Interações medicamentosas”). O potássio sérico, deve ser monitorado durante o uso concomitante de Firalta® (finerenona) com inibidores moderados ou fracos do CYP3A4 (vide “Posologia e modo de usar”).

##### **Indutores potentes e moderados do CYP3A4**

Firalta® (finerenona) não deve ser administrada concomitante com indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João) ou indutores moderados do CYP3A4 (por exemplo, efavirenz), que se espera diminuir acentuadamente as concentrações plasmáticas de finerenona e resultar em efeito terapêutico reduzido (vide “Interações medicamentosas”). Considere a seleção de um medicamento concomitante alternativo com nenhum ou fraco potencial para induzir o CYP3A4.

##### **Toranja**

Firalta (finerenona) não deve ser utilizada concomitante ao uso de toranja ou suco de toranja, pois é esperado que aumente a concentração plasmática da finerenona (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

##### **Firalta® (finerenona) contém lactose**

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a lactose ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento

##### **Firalta® (finerenona) contém sódio**



Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **- Toxicidade embriofetal**

**Dados em animais mostraram toxicidade reprodutiva. A relevância para humanos é desconhecida. (vide “Dados pré-clínicos de segurança”). Firalta<sup>®</sup> (finerenona) não deve ser usado durante a gravidez, a menos que tenha sido feita uma consideração cuidadosa do benefício para a mãe e do risco para o feto. Se a paciente engravidar durante o tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona), a paciente deve ser informada sobre os riscos potenciais para o feto. Oriente as mulheres com potencial para engravidar a utilizarem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona). Oriente as mulheres a não amamentarem durante o tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona). (vide “Fertilidade, gravidez e lactação”).**

#### **- Fertilidade, gravidez e lactação**

##### **Gravidez**

**Não existem dados sobre a utilização de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) na gravidez. Os estudos em animais demonstraram toxicidade para o desenvolvimento embriofetal em exposições superiores à exposição humana máxima. No estudo de toxicidade para o desenvolvimento pré e pós-natal foi detectado um ligeiro aumento da atividade locomotora na prole, que pode ter sido causada pela exposição durante a gravidez (vide “Dados pré-clínicos de segurança”).**

**Firalta<sup>®</sup> (finerenona) não deve ser usado durante a gravidez, a menos que tenha sido feita uma consideração cuidadosa do benefício para a mãe e do risco para o feto. Se a mulher engravidar enquanto estiver utilizando Firalta<sup>®</sup> (finerenona), deve ser informada dos potenciais riscos para o feto (vide “Advertências e precauções”).**

##### **Lactação**

**Não se sabe se a finerenona ou seus metabólitos são excretados no leite materno. Os dados farmacocinéticos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de finerenona e seus metabólitos no leite. Filhotes de ratos expostos por esta via mostraram efeitos adversos (vide “Dados pré-clínicos de segurança”). Um risco para o lactente não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia com Firalta<sup>®</sup> (finerenona), levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher (vide “Advertências e precauções”).**

##### **Fertilidade**





Não existem dados em humanos disponíveis sobre o efeito de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) na fertilidade. Estudos em animais com finerenona não indicaram risco de comprometimento da fertilidade masculina. Estudos em animais com finerenona indicaram fertilidade feminina prejudicada em exposições consideradas suficientemente excessivas à exposição humana máxima, indicando baixarelevância clínica. (vide “Dados pré-clínicos de segurança”).

#### **Mulheres com potencial para engravidar/ contracepção**

Firalta<sup>®</sup> (finerenona) pode causar danos embriofetais quando administrado durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) (vide “Advertências e precauções”).

**Categoria C – “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.”**

**- Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou usar máquinas**

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**- Efeito de outras substâncias na finerenona**

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A finerenona é eliminada quase exclusivamente através do metabolismo oxidativo mediado pelo citocromo P450 (CYP) (principalmente CYP3A4 [90%] com uma pequena contribuição do CYP2C8 [10%]).

**- Efeito dos inibidores do CYP3A4 na finerenona**

**Inibidores potentes do CYP3A4**

Simulações sugerem que o uso concomitante de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) com itraconazol (200 mg duas vezes ao dia), um inibidor potente do CYP3A4, aumenta a AUC da finerenona (+ 531%) e C<sub>máx</sub> (+ 137%). A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), outro inibidor potente, também deve aumentar a AUC da finerenona (+ 428%) e a C<sub>máx</sub> (+ 125%). Devido a um aumento acentuado esperado na exposição à finerenona, o uso concomitante de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) com itraconazol, claritromicina e outros inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistate, telitromicina ou nefazodona) é contraindicado uma vez que é esperado um aumento acentuado da exposição à finerenona (vide “Contraindicações”).



#### **Inibidores moderados do CYP3A4**

O uso concomitante de eritromicina (500 mg três vezes ao dia), um inibidor moderado do CYP3A4, aumentou 3,5 vezes a AUC e 1,9 vezes no  $C_{m\acute{a}x}$  médias da finerenona. Outro inibidor moderado do CYP3A4, o verapamil (comprimido de liberação controlada de 240 mg uma vez ao dia), aumentou 2,7 e 2,2 vezes a AUC e  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente. O potássio sérico pode aumentar e, portanto, o monitoramento do potássio sérico é recomendado, especialmente durante o início ou alterações na dosagem de finerenona ou do inibidor do CYP3A4 (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

#### **Inibidores fracos do CYP3A4**

. As simulações de PBPK sugerem que a fluvoxamina (100 mg duas vezes ao dia), aumenta a AUC da finerenona (1,6 vezes) e  $C_{m\acute{a}x}$  (1,4 vezes). O potássio sérico pode aumentar e, portanto, o monitoramento do potássio sérico é recomendado, especialmente durante o início ou alterações na dosagem de finerenona ou do inibidor do CYP3A4 (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

#### **Toranja**

Com a ingestão concomitante de toranja ou suco de toranja se espera que a concentração plasmática de finerenona aumente e deve ser evitada (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

#### **- Efeito de indutores potentes e moderados do CYP3A4 na finerenona**

Firialta<sup>®</sup> (finerenona) não deve ser utilizado concomitantemente com a rifampicina e outros indutores potentes do CYP3A4, (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João) ou com efavirenz e outros indutores moderados do CYP3A4, pois diminui acentuadamente a concentração plasmática da finerenona e resulta em efeito terapêutico reduzido e deve ser evitado (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Ausência de interação medicamento-medicamento clinicamente relevante**

O uso concomitante de gemfibrozil (600 mg duas vezes ao dia), um inibidor potente do CYP2C8, aumentou a AUC e  $C_{m\acute{a}x}$  médias da finerenona em 10% e 16%, respectivamente. Isso não é clinicamente relevante.

O pré e co-tratamento com o inibidor da bomba de prótons omeprazol (40 mg uma vez por dia) não teve efeito na AUC média e na  $C_{m\acute{a}x}$  média da finerenona.

O uso concomitante de antiácido hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio (70 mVal) não teve efeito sobre a AUC média da finerenona e reduziu sua  $C_{m\acute{a}x}$  média em 19%. Isso não é clinicamente relevante.



#### **- Efeito da finerenona em outras substâncias**

In vivo, um regime de dose múltipla de 20 mg de finerenona uma vez ao dia não teve efeito sobre a AUC do substrato investigado do CYP3A4 midazolam. A finerenona não inibe nem induz o CYP3A4.

Uma dose única de 20 mg de finerenona também não teve efeito sobre a AUC e  $C_{máx}$  do substrato investigado do CYP2C8 repaglinida. A finerenona não inibe o CYP2C8. A falta de interação farmacocinética mútua foi demonstrada entre a finerenona e o substrato do CYP2C9 de varfarina e entre a finerenona e o substrato P-gp digoxina.

#### **- Interações farmacodinâmicas**

##### **Medicamentos que aumentam o potássio sérico**

Prevê-se que o uso de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) com suplementos de potássio e trimetoprima ou trimetoprima-sulfametoxazol aumente o risco de hipercaliemia. É necessário a monitorização do potássio sérico. Pode ser necessária a descontinuação temporária de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) durante o tratamento com trimetoprima ou trimetoprima-sulfametoxazol.

O uso concomitante de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) com os seguintes medicamentos deve ser evitado:

- diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, amilorida, triamtereno)
- outros antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARMs) (por exemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Firalta<sup>®</sup> (finerenona) deve ser usado com cautela e o potássio sérico monitorado quando tomado concomitantemente com os seguintes medicamentos:

- suplementos de potássio
- trimetoprima ou trimetoprima-sulfametoxazol. A descontinuação temporária de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) pode ser necessária.
- Medicamentos anti-hipertensivos

O risco de hipotensão aumenta com o uso concomitante de vários outros medicamentos anti-hipertensivos. Nesses pacientes, o monitoramento da pressão arterial é recomendado. (Vide “Advertências e precauções”).

#### **- Interação com álcool**

Não foi realizado nenhum estudo formal de interação com álcool, uma vez que não é prevista interação farmacocinética. Além disso, não foram coletados dados sobre o consumo de álcool.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Firalta<sup>®</sup> (finerenona) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.



**“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”**

**“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”**

➤ **Características organolépticas**

Firialta<sup>®</sup> (finerenona) 10 mg comprimido revestido

Comprimido oval-oblongo rosa com 10 mm de comprimento e 5 mm de largura, marcado com “10” de um lado e “FI” do outro lado.

Firialta<sup>®</sup> (finerenona) 20 mg comprimido revestido

Comprimido amarelo oval-oblongo com 10 mm de comprimento e 5 mm de largura, marcado com “20” de um lado e “FI” do outro lado.

**“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”**

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

➤ **Método de administração**

Uso oral.

Os comprimidos podem ser tomados com um copo de água e com ou sem alimentos (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

Evite tomar Firialta<sup>®</sup> (finerenona) com toranja ou suco de toranja (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

Para pacientes que não conseguem engolir os comprimidos inteiros, o comprimido de Firialta<sup>®</sup> (finerenona) pode ser triturado e misturado com água ou alimentos moles, como purê de maçã, imediatamente antes do uso e administrado por via oral (consulte a seção “Propriedades farmacocinéticas”).

➤ **Regime de dose**

A dose alvo recomendada de Firialta<sup>®</sup> (finerenona) é de 20 mg uma vez ao dia.

A dose máxima diária de Firialta<sup>®</sup> (finerenona) é de 20 mg.

### **- Início do tratamento**

O potássio sérico e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) devem ser medidos para determinar se o tratamento com finerenona pode ser iniciado e para determinar a dose inicial. O início do tratamento com Firialta<sup>®</sup> (finerenona) é recomendado quando potássio sérico  $\leq 4,8$  mmol/L. Para monitoramento do potássio sérico, consulte “Continuação do tratamento”.



Se o potássio sérico  $> 4,8$  a  $5,0$  mmol/L, o início do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) pode ser considerado com monitoramento adicional de potássio sérico nas primeiras 4 semanas com base nas características do paciente e nos níveis de potássio sérico (vide “Advertências e precauções”).

Se potássio sérico  $> 5,0$  mmol/L, o início do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) não é recomendado (vide “Advertências e precauções”).

A dose inicial recomendada de finerenona é baseada na TFGe conforme descrito abaixo TFGe:

- 20 mg uma vez ao dia se TFGe  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>
- 10 mg uma vez ao dia se TFGe  $\geq 25$  a  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>

O início do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) não é recomendado em pacientes com TFGe  $< 25$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, pois a experiência clínica é limitada.

#### - Continuação do tratamento

Quatro semanas após o início ou reinício ou titulação do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona), medir novamente o potássio sérico e a TFGe. Consulte a Tabela 2 para determinar a continuação do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) e o ajuste da dose. Depois disso, meça novamente o potássio sérico, periodicamente e conforme necessário com base nas características do paciente e nos níveis de potássio sérico. (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

**Tabela 2: Continuação do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) e ajuste da dose**

Potássio sérico (mmol/L)	Dose de Firalta <sup>®</sup> (finerenona) (após 4 semanas e subsequentemente)
$\leq 4,8$	Manter 20 mg uma vez ao dia. Para pacientes que tomam 10 mg uma vez ao dia, aumente a dose para 20 mg uma vez ao dia se a TFGe não tiver diminuído $> 30\%$ em comparação com a medição anterior.
$> 4,8 - 5,5$	Manter a dose.
$> 5,5$	Suspenda Firalta <sup>®</sup> (finerenona). Reinicie com 10 mg uma vez ao dia se o potássio sérico $\leq 5,0$ mmol/L.

#### - Doses perdidas

Uma dose esquecida deve ser tomada o mais rápido possível após ser percebida, mas apenas no mesmo dia. Se isso não for possível, a dose deve ser omitida e a próxima dose



tomada conforme prescrito. Não se deve tomar duas doses para compensar uma dose esquecida.

➤ **Informações adicionais sobre populações especiais**

**- Pacientes com insuficiência renal**

**Início do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona)**

TFGe Em pacientes com TFGe  $< 25 \text{ mL/min / } 1,73\text{m}^2$ , o início do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) não deve ser iniciado, pois a experiência clínica é limitada (vide “Advertências e precauções” e “Propriedades farmacocinéticas”).

**Continuação do tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona)**

Em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, continue o tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) e ajuste a dose com base no potássio sérico. Meça a TFGe 4 semanas após o início para determinar a titulação. Consulte a Tabela 2 e a seção “Continuação do tratamento”.

Devido a dados clínicos limitados, o tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) deve ser interrompido em pacientes que evoluíram com doença renal para o estágio terminal (TFGe  $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ). (vide “Advertências e precauções”).

**- Pacientes com insuficiência hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C), não deve ser iniciado o tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) (vide “Advertências e precauções” e “Propriedades farmacocinética”). Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, nenhum ajuste de dose inicial é requerido (Child Pugh A ou B) (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

Em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B), considere o monitoramento adicional do potássio sérico e adapte o monitoramento de acordo com as características do paciente (vide “Advertências e precauções” e a seção “Propriedades farmacocinéticas”).

**- Pacientes que tomam medicações concomitantes**

Em pacientes tomando Firalta<sup>®</sup> (finerenona) concomitantemente com inibidores moderados ou fracos do CYP3A4, suplementos de potássio, trimetoprima ou trimetoprima-sulfametoxazol, considere o monitoramento adicional de potássio sérico e adapte o monitoramento de acordo com as características do paciente e tome decisões de tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) conforme indicado na Tabela 2. Descontinuação temporária de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) quando se toma trimetoprima, ou sulfametoxazol-trimetoprima, pode ser necessário. (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).



#### **- Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos de idade. Portanto, Firalta<sup>®</sup> (finerenona) não é recomendado para uso em pacientes pediátricos.

#### **- Pacientes geriátricos**

Nenhum ajuste de dose é necessário em idosos (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

#### **- Gênero**

Nenhum ajuste de dose é necessário com base no gênero (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

#### **- Peso corporal**

Nenhum ajuste de dose é necessário com base no peso corporal (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

#### **- Diferenças étnicas**

Nenhum ajuste de dose é necessário com base em diferenças étnicas (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

#### **- Condição de fumante**

Nenhum ajuste de dose é necessário com base na condição de fumante (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

#### **➤ Instruções de uso / manuseio**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com os requisitos locais (vide “Avaliação do risco ambiental”).

**“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **- Resumo do perfil de segurança**

A segurança de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) em pacientes com doença renal crônica e diabetes tipo 2 foi avaliada no estudo pivotal de fase III FIDELIO-DKD. Neste estudo, 2.827 pacientes receberam Firalta<sup>®</sup> (finerenona) (10 ou 20 mg uma vez ao dia) a duração média do tratamento foi de 2,2 anos.

A reação adversa reportada mais frequentemente durante o tratamento foi hipercalemia (18,3%). Ver “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo (vide “Advertências e precauções”).



#### - Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas notificadas com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) estão resumidas na Tabela 3 abaixo por classes de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência.

As reações adversas são classificadas de acordo com suas frequências em ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas da seguinte forma:

**muito comum** ( $\geq 1 / 10$ )

**comum** ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ )

**incomum** ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$ )

**rara** ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1.000$ )

**muito rara** ( $< 1 / 10.000$ )

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 3: Reações adversas relatadas com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) no estudo de fase III FIDELIO-DKD**

Sistema de classe de órgão MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum
Distúrbios nutricionais e do metabolismo	Hipercalcemia	Hiponatremia	
Distúrbios vasculares		Hipotensão	
Investigações		Diminuição da taxa de filtração glomerular	Hemoglobina diminuída

#### - Descrição das reações adversas selecionadas

##### **Hipercalcemia**

No estudo FIDELIO-DKD, eventos graves de hipercalcemia foram relatados com mais frequência para finerenona (1,6%) do que em pacientes tratados com o placebo.

Concentrações de potássio sérico  $> 5,5$  mmol/L e  $> 6,0$  mmol/L foram relatadas em 21,7% e 4,5% dos pacientes tratados com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) e em 9,8% e 1,4% dos pacientes tratados com placebo, respectivamente. A hipercalcemia que levou à descontinuação permanente em pacientes que receberam Firalta<sup>®</sup> (finerenona) foi de 2,3% versus 0,9% no grupo placebo. A hospitalização devido a hipercalcemia no grupo finerenona foi de 1,4% versus 0,3% no grupo placebo.





Um aumento a partir da linha de base no potássio sérico médio no primeiro mês de tratamento foi observado no braço de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) em comparação com o placebo, com uma diferença máxima entre os grupos de 0,23 mmol/L observada no Mês 4, permanecendo estável depois disso. Para recomendações específicas, consulte as seções “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

### **Hipotensão**

No estudo FIDELIO-DKD, eventos de hipotensão foram relatados em 4,8% dos pacientes tratados com finerenona em comparação com 3,4% dos pacientes tratados com placebo. Em pacientes tratados com Firalta<sup>®</sup> (finerenona), a maioria dos eventos de hipotensão foram leves ou moderados e foram resolvidos. Em um paciente (<0,1%), o tratamento com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) foi descontinuado permanentemente devido à hipotensão. A hospitalização por hipotensão no grupo finerenona foi de 0,2% versus 0,2% no grupo placebo.

Em pacientes tratados com finerenona, a pressão arterial sistólica média diminuiu 2-4 mm Hg e a pressão arterial diastólica média diminuiu 1-2 mm Hg no mês 1, permanecendo estável depois.

### **Filtração glomerular**

No estudo FIDELIO-DKD, eventos de diminuição da TFG foram relatados em 6,3% dos pacientes tratados com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) em comparação com 4,7% dos pacientes tratados com placebo. Em pacientes tratados com Firalta<sup>®</sup> (finerenona), a maioria dos eventos de diminuição da taxa de TFG foram leves ou moderados e resolvidos. Os eventos de redução da taxa de TFG que levaram à descontinuação permanente em pacientes que receberam Firalta<sup>®</sup> (finerenona) foram de 0,2% versus 0,3% no grupo placebo. A hospitalização devido à diminuição da taxa de filtração da TFG no grupo Firalta<sup>®</sup> (finerenona) foi de 0,1% versus 0,1% no grupo placebo. Os pacientes em uso de Firalta<sup>®</sup> (finerenona) experimentaram uma diminuição inicial na TFRe (média de 2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que atenuou ao longo do tempo em comparação com o placebo. Esta diminuição pareceu ser reversível durante o tratamento contínuo.

### **Hemoglobina diminuída**

Após 4 meses de tratamento, Firalta<sup>®</sup> (finerenona) foi associada a uma diminuição absoluta corrigida por placebo na hemoglobina média de 0,14 g/dL e hematócrito médio de 0,46%. As alterações na hemoglobina e no hematócrito foram transitórias e atingiram níveis comparáveis aos observados no grupo tratado com placebo após cerca de 24 meses. A anemia foi ligeiramente aumentada em pacientes tratados com Firalta<sup>®</sup> (finerenona) (7,4%) em comparação com pacientes tratados com placebo



(6,7%). A frequência de eventos graves de anemia foi baixa e equilibrada (0,5% em pacientes tratados com Firalta® (finerenona) versus 0,7% em pacientes tratados com placebo).

**“Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.”**

#### **10. SUPERDOSE**

Nenhum caso de eventos adversos associados à sobredosagem de finerenona em humanos foi relatado. Prevê-se que a manifestação mais provável de sobredosagem seja a hipercalcemia. Se houver hipercalcemia, o tratamento padrão deve ser iniciado.

É improvável que a finerenona seja removida de forma eficiente por hemodiálise, dada sua fração ligada às proteínas plasmáticas de cerca de 90%.

**“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”**

#### **DIZERES LEGAIS**

MS – 1.7056.0129

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

**Bayer AG**

Leverkusen – Alemanha

Importado por:

**Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

**SAC 0800 7021241**

**sac@bayer.com**

**Venda sob prescrição médica**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/01/2023.**



**VE0222v-CCDS01**



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2023	Não aplicável	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	30/06/2023	Não aplicável	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	30/06/2023	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10mg e 20mg