

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kerendia 10 mg tabletki powlekane
Kerendia 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kerendia 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg finerenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 45 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Kerendia 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg finerenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Kerendia 10 mg tabletki powlekane

Różowa, owalna, podłużna tabletka powlekana o długości 10 mm i szerokości 5 mm, oznaczona napisem „10” z jednej strony i „FI” z drugiej strony.

Kerendia 20 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna, podłużna tabletka powlekana o długości 10 mm i szerokości 5 mm, oznaczona napisem „20” z jednej strony i „FI” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kerendia jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka docelowa to 20 mg finerenonu raz na dobę.
Maksymalna zalecana dawka to 20 mg finerenonu raz na dobę.

Rozpoczęcie leczenia

W celu ustalenia, czy można rozpocząć leczenie finerenonem, oraz ustalenia dawki początkowej należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR).

W przypadku stężenia potasu w surowicy $\leq 4,8$ mmol/l można rozpocząć leczenie finerenonem. Informacje dotyczące kontrolowania stężenia potasu w surowicy, patrz „Kontynuacja leczenia” poniżej.

W przypadku stężenia potasu w surowicy od $>4,8$ do $5,0$ mmol/l można rozważyć rozpoczęcie leczenia finerenonem z dodatkową kontrolą stężenia potasu w surowicy w ciągu pierwszych 4 tygodni, w zależności od charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

W przypadku stężenia potasu w surowicy $>5,0$ mmol/l nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem (patrz punkt 4.4).

Zalecana dawka początkowa finerenonu opiera się na eGFR i jest przedstawiona w tabeli 1.

Tabela 1: Rozpoczęcie leczenia finerenonem i zalecana dawka

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawka początkowa (raz na dobę)
≥ 60	20 mg
≥ 25 do <60	10 mg
<25	Niezalecana

Kontynuacja leczenia

Oznaczenie stężenia potasu i eGFR należy ponownie wykonać po 4 tygodniach od rozpoczęcia lub wznowienia leczenia finerenonem lub zwiększenia dawki (patrz tabela 2 w celu uzyskania informacji na temat kontynuacji leczenia finerenonem i dostosowania dawki).

Następnie pomiary stężenia potasu w surowicy należy powtarzać okresowo oraz według potrzeb w zależności od charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy.

Więcej informacji, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Tabela 2: Kontynuacja leczenia finerenonem i dostosowanie dawki

		Aktualna dawka finerenonu (raz na dobę)	
		10 mg	20 mg
Aktualne stężenie potasu w surowicy (mmol/l)	$\leq 4,8$	Zwiększyć dawkę do 20 mg finerenonu raz na dobę*	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę
	$>4,8$ do $5,5$	Należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę
	$>5,5$	Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi $\leq 5,0$ mmol/l.	Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Rozpocząć ponownie leczenie w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi $\leq 5,0$ mmol/l.

* należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę, jeśli eGFR zmniejszyło się o $>30\%$ w porównaniu z poprzednim pomiarem

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym, ale tylko tego samego dnia.

Nie należy stosować 2 dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Rozpoczęcie leczenia

U pacjentów z $\text{eGFR} < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem z powodu ograniczonych danych klinicznych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Kontynuacja leczenia

U pacjentów z $\text{eGFR} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ leczenie finerenonem można kontynuować z dostosowaniem dawki na podstawie stężenia potasu w surowicy. Oznaczenie eGFR należy wykonać po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, aby określić, czy dawkę początkową można zwiększyć do zalecanej dawki dobowej 20 mg (patrz „Dawkowanie, Kontynuacja leczenia” i tabela 2).

Z powodu ograniczonych danych klinicznych, należy przerwać leczenie finerenonem pacjentów, u których choroba rozwinęła się do schyłkowej choroby nerek ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z

- ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby:
Nie należy rozpoczynać stosowania finerenonu (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dane nie są dostępne.
- umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby:
Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej. Należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i dostosowanie kontroli do charakterystyki pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby:
Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej.

Jednocześnie przyjmowane leki

U pacjentów przyjmujących finerenon jednocześnie z umiarkowanymi lub słabymi inhibitorami CYP3A4, suplementami potasu, trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i dostosowanie kontroli do charakterystyki pacjenta (patrz punkt 4.4). Decyzje dotyczące leczenia finerenonem należy podejmować zgodnie z instrukcją zawartą w tabeli 2 („Dawkowanie, Kontynuacja leczenia”). Konieczne może być tymczasowe przerwanie leczenia finerenonem, jeśli pacjent musi przyjmować trimetoprim lub trimetoprim/sulfametoksazol. Więcej informacji, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Masa ciała

Nie ma konieczności dostosowywania dawki na podstawie masy ciała (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności finerenonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki można przyjmować ze szklanką wody oraz z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).
Tabletek nie należy przyjmować z grejpfrutem ani sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Kruszenie tabletek

W przypadku pacjentów niezdolnych do połykania całych tabletek, tabletki Kerendia można kruszyć i mieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak mus jabłkowy, bezpośrednio przed podaniem doustnym (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne leczenie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5), np.
 - itrakonazol
 - ketokonazol
 - rytonawir
 - nelfinawir
 - kobicystat
 - klarytromycyna
 - telitromycyna
 - nefazodon
- Choroba Addisona

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

U pacjentów leczonych finerenonem obserwowano hiperkaliemię (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów występuje większe ryzyko hiperkaliemii.

Do czynników ryzyka należą niski eGFR, zwiększenie stężenia potasu w surowicy i wcześniejsze epizody hiperkaliemii. U tych pacjentów należy rozważyć częstszą kontrolę.

Rozpoczęcie i kontynuacja leczenia (patrz punkt 4.2)

W przypadku stężenia potasu w surowicy $>5,0$ mmol/l nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem.

W przypadku stężenia potasu w surowicy od $>4,8$ do $5,0$ mmol/l można rozważyć rozpoczęcie leczenia finerenonem z dodatkową kontrolą stężenia potasu w surowicy w ciągu pierwszych 4 tygodni, na podstawie charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy.

W przypadku stężenia potasu w surowicy $>5,5$ mmol/l leczenie finerenonem należy wstrzymać.

Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku hiperkaliemii.

W przypadku stężenia potasu w surowicy $\leq 5,0$ mmol/l leczenie finerenonem można ponownie rozpocząć od dawki 10 mg raz na dobę.

Kontrola

Oznaczenie stężenia potasu i eGFR należy ponownie wykonać u wszystkich pacjentów po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, wznowienia leczenia lub zwiększenia dawki finerenonu.

Następnie stężenie potasu w surowicy należy oznaczać okresowo oraz według potrzeb w zależności od charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy (patrz punkt 4.2).

Jednocześnie przyjmowane leki

Ryzyko hiperkaliemii może się również zwiększyć w przypadku jednoczesnego przyjmowania leków, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5.). Patrz również „Jednoczesne stosowanie substancji, które wpływają na ekspozycję na finerenon”.

Finerenonu nie należy podawać jednocześnie z

- diuretykami oszczędzającymi potas (np. amilorid, triamteren) i
- innymi antagonistami receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist, MRA), np. eplerenonem, esakserenonem, spironolaktonem, kanrenonem.

Finerenon należy stosować z zachowaniem ostrożności i należy kontrolować stężenie potasu w surowicy w przypadku przyjmowania jednocześnie z

- suplementami potasu,
- trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem. Może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia finerenonem.

Zaburzenia czynności nerek

Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz z pogorszeniem czynności nerek. Należy prowadzić ciągłe monitorowanie czynności nerek według potrzeb zgodnie ze standardowymi praktykami (patrz punkt 4.2).

Rozpoczęcie leczenia

Nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem u pacjentów z $eGFR < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ponieważ dane kliniczne są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Kontynuacja leczenia

Z powodu ograniczonych danych klinicznych, należy przerwać leczenie finerenonem pacjentów, u których choroba rozwinęła się do schyłkowej niewydolności nerek ($eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono badań u tych pacjentów (patrz punkt 5.2), ale oczekiwane jest znaczące zwiększenie ekspozycji na finerenon.

W przypadku stosowania finerenonu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby może być wymagane dodatkowe monitorowanie z powodu zwiększenia ekspozycji na finerenon. Należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i dostosowanie kontrolowania do charakterystyki pacjenta (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Niewydolność serca

Z badania klinicznego fazy III wyłączono pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i na poziomie New York Heart Association II - IV (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie substancji, które wpływają na ekspozycję na finerenon

Umiarkowane i słabe inhibitory CYP3A4

Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania finerenonu z umiarkowanymi lub słabymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Silne i umiarkowane induktory CYP3A4

Finerenonu nie należy stosować jednocześnie z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Grejpfruty

Nie należy spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego podczas leczenia finerenonem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Finerenonu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że dokładnie rozważono korzyści dla matki i ryzyko dla płodu. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania finerenonu, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, że należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia finerenonem.

Pacjentkom należy doradzić, że nie należy karmić piersią w trakcie leczenia finerenonem.

Więcej informacji, patrz punkty 4.6 i 5.3.

Informacje na temat substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Kerendia zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Kerendia zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Finerenon jest usuwany prawie wyłącznie drogą metabolizmu oksydacyjnego zachodzącego z udziałem cytochromu P450 (CYP) (głównie CYP3A4 [90%] z niewielkim udziałem CYP2C8 [10%]).

Jednoczesne stosowanie, które jest przeciwwskazane

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kerendia z itrakonazolem, klarytromycyną i innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, rytonawirem, nelfinawirem, kobicystatem, telitromycyną lub nefazodonom) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ spodziewane jest wyraźne zwiększenie ekspozycji na finerenon.

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Silne i umiarkowane induktory CYP3A4

Produktu leczniczego Kerendia nie należy stosować jednocześnie z ryfampicyną i innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, zielem dziurawca) lub z efawirenzem i innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A4. Oczekuje się, że te induktory CYP3A4 wyraźnie zmniejszają stężenie finerenonu w osoczu i prowadzą do zmniejszenia działania terapeutycznego (patrz punkt 4.4).

Niektóre produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy

Produktu leczniczego Kerendia nie należy stosować jednocześnie z diuretykami oszczędzającymi potas (np. amiloryd, triamteren) i innymi MRA (np. eplerenon, esakserenon, spironolakton, kanrenon). Przewiduje się, że te produkty lecznicze zwiększają ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4)

Grejpfruty

Nie należy spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego podczas leczenia finerenonem, ponieważ oczekuje się, że zwiększają stężenie finerenonu w osoczu poprzez zahamowanie CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę) prowadziło do 3,5-krotnego zwiększenia AUC i 1,9-krotnego zwiększenia C_{max} finerenonu. W innym badaniu klinicznym werapamil (240 mg tabletka o kontrolowanym uwalnianiu raz na dobę) prowadził odpowiednio do 2,7-krotnego i 2,2-krotnego zwiększenia AUC i C_{max} finerenonu.

Może dojść do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza podczas rozpoczynania stosowania lub zmian dawkowania finerenonu lub inhibitora CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Słabe inhibitory CYP3A4

Symulacje farmakokinetyczne oparte na fizjologii (PBPK) wskazują, że przyjmowanie fluwoksaminy (100 mg dwa razy na dobę) zwiększa AUC (1,6-krotnie) i C_{max} (1,4-krotnie) finerenonu.

Może dojść do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza podczas rozpoczynania stosowania lub zmian dawkowania finerenonu lub inhibitora CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niektóre produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4)

Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kerendia z suplementami potasu i trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Wymagane jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Kerendia w trakcie leczenia trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem.

Przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania wielu innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych. U tych pacjentów zaleca się kontrolowanie ciśnienia krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia finerenonem (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania finerenonu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Kerendia nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania finerenonu. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania finerenonu, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy finerenon/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie finerenonu i jego metabolitów do mleka. U młodych szczurów narażonych tą drogą występowały działania niepożądane (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Kerendia, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki (patrz punkt 4.4).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu finerenonu na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach wykazano zaburzenia płodności u samic w przypadku ekspozycji uznawanej za przekraczającą maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kerendia nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia finerenonem była hiperkaliemia (18,3%). Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych, *Hiperkaliemia*” poniżej i punkt 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania finerenonu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i cukrzycą typu 2. (CT2) było oceniane w kluczowym badaniu fazy III FIDELIO-DKD (cukrzycowa choroba nerek). W tym badaniu 2 827 pacjentów otrzymywało finerenon (10 lub 20 mg raz na dobę), przy czym średni czas trwania leczenia wynosił 2,2 roku.

Obserwowane działania niepożądane wymieniono w tabeli 3. Zostały one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania.

Działania niepożądane pogrupowano zgodnie z częstością występowania w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Hiponatremia	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Opis wybranych działań niepożądanych*Hiperkaliemia*

W badaniu FIDELIO-DKD przypadki hiperkaliemii zgłaszano u 18,3% pacjentów leczonych finerenonem w porównaniu z 9,0% pacjentów leczonych placebo. U pacjentów leczonych finerenonem przypadki hiperkaliemii miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustąpiły. Ciężkie przypadki hiperkaliemii zgłaszano częściej w przypadku stosowania finerenonu (1,6%) niż placebo (0,4%). Stężenie potasu w surowicy $>5,5$ mmol/l i $>6,0$ mmol/l zgłaszano odpowiednio u 21,7% i 4,5% pacjentów leczonych finerenonem oraz u 9,8% i 1,4% pacjentów leczonych placebo.

Odsetek pacjentów, u których hiperkaliemia prowadziła do trwałego przerwania leczenia, wynosił 2,3% u pacjentów otrzymujących finerenon w porównaniu z 0,9% w grupie otrzymującej placebo. Odsetek hospitalizacji z powodu hiperkaliemii w grupie pacjentów otrzymujących finerenon wynosił 1,4% w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo.

Obserwowano zwiększenie względem punktu początkowego średniego stężenia potasu w surowicy w pierwszym miesiącu leczenia finerenonem w porównaniu z placebo, a maksymalną różnicę pomiędzy grupami wynoszącą 0,23 mmol/l obserwowano w 4. miesiącu. Różnica stężenia potasu w surowicy pomiędzy finerenonem a placebo utrzymywała się następnie na stabilnym poziomie. Szczegółowe zalecenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Niedociśnienie tętnicze

W badaniu FIDELIO-DKD incydenty niedociśnienia tętniczego zgłaszano u 4,8% pacjentów leczonych finerenonem w porównaniu z 3,4% pacjentów leczonych placebo. U pacjentów leczonych finerenonem incydenty niedociśnienia tętniczego miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustąpiły. U jednego pacjenta ($<0,1\%$) trwale przerwano leczenie finerenonem z powodu niedociśnienia tętniczego. Odsetek hospitalizacji z powodu niedociśnienia tętniczego w grupie otrzymującej finerenon wynosił 0,2% w porównaniu z 0,2% w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych finerenonem średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się o 2-4 mmHg, a średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się o 1-2 mmHg w 1. miesiącu, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie.

Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate, GFR)

W badaniu FIDELIO-DKD incydenty zmniejszenia GFR zgłaszano u 6,3% pacjentów leczonych finerenonem w porównaniu z 4,7% pacjentów leczonych placebo. U pacjentów leczonych finerenonem incydenty zmniejszenia GFR miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustąpiły. Odsetek pacjentów, u których zmniejszenie współczynnika GFR prowadziło do trwałego przerwania leczenia, wynosił 0,2% u pacjentów otrzymujących finerenon w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. Odsetek hospitalizacji z powodu zmniejszenia współczynnika GFR w grupie otrzymującej finerenon wynosił 0,1% w porównaniu z 0,1% w grupie otrzymującej placebo. W porównaniu z placebo u pacjentów otrzymujących finerenon występowało początkowe zmniejszenie eGFR (średnia 2 ml/min/1,73 m²), które z upływem czasu ustępowało. Zmniejszenie tego współczynnika wydawało się odwracalne podczas ciągłego leczenia.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Po 4 miesiącach leczenia, w grupie otrzymującej finerenon w porównaniu do grupy otrzymującej placebo stwierdzono zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny o 0,14 g/dl i średniego stężenia hematokrytu o 0,46%. Zmiany stężenia hemoglobiny i hematokrytu były przemijające i po około 24 miesiącach osiągnęły wartości porównywalne do obserwowanych w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania niedokrwistości była nieznacznie zwiększona u pacjentów leczonych finerenonem (7,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (6,7%). Częstość występowania poważnych zdarzeń związanych z niedokrwistością była niska i zrównoważona (0,5% u pacjentów leczonych finerenonem w porównaniu z 0,7% u pacjentów otrzymujących placebo).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej prawdopodobnym spodziewanym objawem przedawkowania jest hiperkaliemia. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii należy wdrożyć standardowe leczenie. Jest mało prawdopodobne, aby finerenon można było wystarczająco usunąć za pomocą hemodializy ze względu na to, że jego frakcja jest związana z białkami osocza w około 90%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne, antagoniści aldosteronu, kod ATC: C03DA05

Mechanizm działania

Finerenon jest niesteroidowym, selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor, MR), który jest aktywowany przez aldosteron i kortyzol oraz reguluje transkrypcję genów. Wiązanie finerenonu z MR prowadzi do powstania specyficznego kompleksu receptor-ligand, który blokuje rekrutowanie koaktywatorów transkrypcyjnych biorących udział w ekspresji mediatorów prozapalnych i prołóknieniowych.

Działanie farmakodynamiczne

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, wieloośrodkowym badaniu fazy III FIDELIO-DKD u dorosłych pacjentów z PChN i CT2 skorygowane względem placebo względne zmniejszenie wskaźnika albumina/kreatynina w moczu (ang. *urinary albumin-to-creatinine ratio*, UACR) u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej finerenon wynosiło 31% w 4. miesiącu.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, wieloośrodkowym badaniu fazy IIb ARTS-DN u dorosłych pacjentów z PChN i CT2 skorygowane względem placebo względne zmniejszenie wskaźnika albumina/kreatynina w moczu

w 90. dniu wynosiło odpowiednio 25% i 38% u pacjentów leczonych finerenonem w dawce 10 mg i 20 mg raz na dobę.

Elektrofizjologia serca

W dedykowanym badaniu odstępu QT z udziałem 57 zdrowych uczestników wykazano, że finerenon nie wpływa na repolaryzację serca. Wyniki nie wskazywały na działanie wydłużające odstęp QT/QTc finerenonu po podaniu pojedynczej dawki 20 mg (terapeutycznej) lub 80 mg (supraterapeutycznej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu FIDELIO-DKD badano wpływ finerenonu w porównaniu z placebo na punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego u dorosłych pacjentów z PChN i CT2. Pacjentów kwalifikowano do udziału w badaniu na podstawie udokumentowanej utrzymującej się albuminurii (>30 mg/g do 5 000 mg/g), eGFR od 25 do 75 ml/min/1,73 m², stężenia potasu w surowicy $\leq 4,8$ mmol/l podczas wizyty przesiewowej oraz musieli oni otrzymywać standardowe leczenie, w tym maksymalną tolerowaną dawkę deklarowaną inhibitora enzymu konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB). Pacjenci z rozpoznaną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i w II-IV stopniu zaawansowania według New York Heart Association zostali wykluczeni ze względu na zalecenie klasy 1A dla terapii MRA.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek (zdefiniowanej jako przewlekła dializa lub przeszczep nerek, lub utrzymujące się zmniejszenie eGFR do <15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 4 tygodnie), utrzymującego się zmniejszenia eGFR o 40% lub więcej w porównaniu z punktem początkowym przez co najmniej 4 tygodnie, lub zgonu z powodu choroby nerek. Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy obejmował czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Łącznie analizie poddano 5 674 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania finerenonu (N = 2 833) lub placebo (N = 2 841). Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,6 roku. Dawka finerenonu lub placebo mogła być dostosowywana w zakresie od 10 mg do 20 mg raz na dobę w trakcie trwania badania, głównie na podstawie stężenia potasu w surowicy. W 24. miesiącu, spośród uczestników leczonych finerenonem, 67% było leczonych dawką 20 mg raz na dobę, 30% dawką 10 mg raz na dobę, a u 3% przerwano leczenie.

Po zakończeniu badania przeprowadzono ocenę funkcji życiowych u 99,7% pacjentów. Populację badania stanowili w 63% pacjenci rasy białej, w 25% pacjenci rasy azjatyckiej, a w 5% pacjenci rasy czarnej. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 66 lat, a 70% pacjentów stanowili mężczyźni. W punkcie początkowym średni eGFR wynosił 44,3 ml/min/1,73 m², przy czym u 55% pacjentów eGFR wynosił <45 ml/min/1,73 m², mediana UACR wynosiła 852 mg/g, a HbA1c wynosiło 7,7%, u 46% występowała miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, u 30% występowała choroba wieńcowa w wywiadzie, u 8% występowała niewydolność serca w wywiadzie, natomiast średnie ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 138/76 mmHg. Średni czas trwania CT2 w punkcie początkowym wynosił 16,6 roku, a retinopatię cukrzycową i neuropatię cukrzycową w wywiadzie zgłaszano w punkcie początkowym odpowiednio u 47% i 26% pacjentów. W punkcie początkowym niemal wszyscy pacjenci byli leczeni ACEi (34%) lub ARB (66%), a 97% pacjentów stosowało jeden lub więcej leków przeciwcukrzycowych (insulina [64%], biguanidy [44%], agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego-1 [GLP-1] [7%], inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 [SGLT2] [5%]). Innymi najczęściej przyjmowanymi lekami w punkcie początkowym były statyny (74%) i antagoniści kanałów wapniowych (63%).

Wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść finerenonu, dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego oraz kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego (patrz ryc. 1/tabela 4 poniżej). Dla drugorzędowego punktu końcowego obejmującego zmianę UACR od punktu początkowego do 4. miesiąca obserwowano względne zmniejszenie o 31,2% w grupie otrzymującej finerenon w porównaniu z grupą placebo. Efekt terapeutyczny dla pierwszorzędowego

i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego był ogółem spójny we wszystkich podgrupach uwzględniających region, eGFR, UACR, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi i HbA1c w punkcie początkowym.

Tabela 4: Analiza pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego czasu do wystąpienia zdarzenia (i ich poszczególnych składowych) w badaniu fazy III FIDELIO-DKD

	Produkt leczniczy Kerendia* (N = 2 833)		Placebo (N = 2 841)		Efekt terapeutyczny
	N (%)	Liczba zdarzeń/ 100 pacjentów lat	N (%)	Liczba zdarzeń/ 100 pacjentów lat	HR (95% CI)
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek i jego składowe					
Złożony punkt końcowy obejmujący niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 40\%$ lub zgon z powodu choroby nerek	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
Niewydolność nerek	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
Utrzymujące się zmniejszenie eGFR 40%	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
Zgon z powodu choroby nerek	2 (<0,1)	-	2 (<0,1)	-	-
Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący układu sercowo-naczyniowego i jego składowe					
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizację z powodu niewydolności serca	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
Udar mózgu niezakończony zgonem	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności					
Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07) **

Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	1 263 (44,6)	22,56	1 321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02) **
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90) **

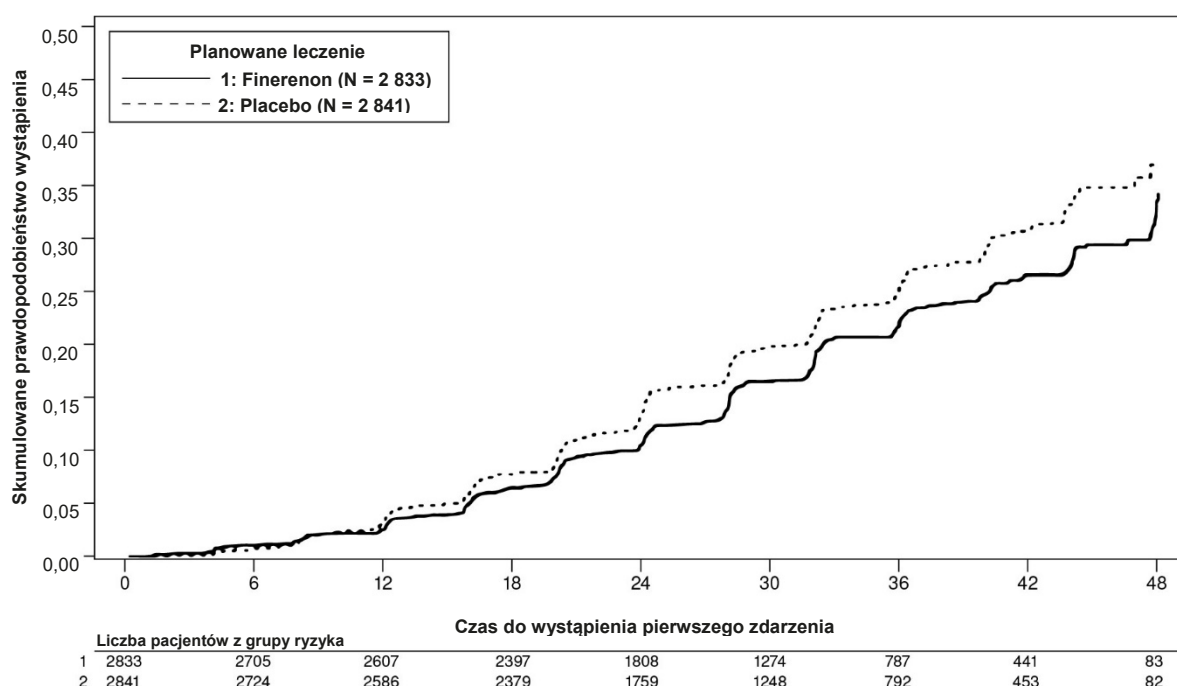
* Leczenie dawką 10 lub 20 mg raz na dobę dodatkowo do maksymalnej tolerowanej dawki deklarowanej ACEi lub ARB.

** p = nieistotne statystycznie po dostosowaniu do liczebności

CI: przedział ufności (ang. *confidence interval*)

HR: współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)

Rysunek. 1: Czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 40\%$ względem punktu początkowego lub zgonu z powodu choroby nerek w badaniu FIDELIO-DKD



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kerendia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakodynamiczne

Wchłanianie

Finerenon po podaniu doustnym jest niemal całkowicie wchłaniany. Wchłanianie zachodzi szybko, przy czym maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) osiągane jest 0,5 do 1,25 godziny po przyjęciu tabletki na czczo. Biodostępność bezwzględna finerenonu wynosi 43,5% z powodu metabolizmu pierwszego przejścia w ścianie jelit i wątrobie. Finerenon jest substratem transportera wpływu glikoproteiny P *in vitro*, czego nie uznaje się jednak za istotne w kontekście wchłaniania *in vivo* z powodu dużej przenikalności finerenonu.

Wpływ pokarmu

Przyjmowanie z wysokokalorycznymi pokarmami o dużej zawartości tłuszczu prowadziło do zwiększenia ekspozycji na finerenon, tj. wartości AUC o 21%, zmniejszenia $C_{\max}$ o 19% i wydłużenia czasu do osiągnięcia $C_{\max}$ do 2,5 godziny. Ponieważ nie uznaje się tej obserwacji za istotną klinicznie, finerenon można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji finerenonu w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 52,6 l. Wiązanie finerenonu z białkami ludzkiego osocza *in vitro* wynosi 91,7%, przy czym głównym białkiem wiążącym jest albumina w surowicy.

Metabolizm

Około 90% metabolizmu odbywa się z udziałem CYP3A4, a 10% z udziałem CYP2C8. Cztery główne metabolity były wykrywane w osoczu. Wszystkie metabolity są farmakologicznie nieaktywne.

Eliminacja

Eliminacja finerenonu z osocza następuje szybko, przy czym okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi od około 2 do 3 godzin. Układowy klirens finerenonu wynosi około 25 l/h. Około 80% podanej dawki było wydalone z moczem, a około 20% dawki było wydalone z kałem. Wydalanie odbywało się prawie wyłącznie w postaci metabolitów, podczas gdy wydalanie finerenonu w postaci niezmiennionej jest niewielkie (<1% dawki z moczem w wyniku filtracji kłębuszkowej, <0,2% z kałem).

Liniowość

Farmakokinetyka finerenonu jest liniowa w badanym zakresie dawek od 1,25 do 80 mg podawanych w postaci tabletek będących dawką pojedynczą.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 2 827 pacjentów, którzy otrzymywali finerenon w badaniu FIDELIO-DKD, 58% pacjentów było w wieku 65 lat i starszych, a 15% było w wieku 75 lat i starszych. Nie obserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi.

W badaniu fazy I ($N = 48$) u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) występowały większe stężenia finerenonu w osoczu niż u młodszych pacjentów (≤ 45 lat), przy czym średnia wartość AUC i $C_{\max}$ była o 34% i 51% większa u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2). W analizach farmakokinetyki populacyjnej nie zidentyfikowano wieku jako współzmiennych dla AUC i $C_{\max}$ finerenonu.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [CL_{CR}] 60 do <90 ml/min) nie miały wpływu na AUC i $C_{\max}$ finerenonu.

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek ($CL_{CR} \geq 90$ ml/min) wpływ umiarkowanych (CL_{CR} 30 do <60 ml/min) lub ciężkich ($CL_{CR} < 30$ ml/min) zaburzeń czynności nerek na AUC finerenonu był podobny, a wzrost wynosił 34-36%. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na $C_{\max}$ (patrz punkt 4.2).

Z powodu dużego stopnia wiązania z białkami osocza nie należy oczekiwać możliwości usunięcia finerenonu za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie obserwowano zmian ekspozycji na finerenon u pacjentów z marskością wątroby z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z marskością wątroby z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC całkowitego finerenonu i finerenonu w postaci niezwiązanej zwiększyły się odpowiednio o 38% i 55%, podczas gdy nie obserwowano żadnej zmiany C_{max} w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.2).

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Masa ciała

W analizach farmakokinetyki populacyjnej zidentyfikowano masę ciała jako współzmienną dla C_{max} finerenonu. Oszacowano, że wartość C_{max} u uczestnika o masie ciała 50 kg jest o 43% do 51% większa w porównaniu do uczestnika o masie ciała 100 kg. Dostosowywanie dawki na podstawie masy ciała jest nieuzasadnione (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zależność stężenie-efekt w czasie dla UACR została scharakteryzowana za pomocą modelu maksymalnego efektu, który wskazywał na wysycenie przy większej ekspozycji. Przewidywany na podstawie modelu czas do osiągnięcia pełnego (99%) działania leku w stanie stacjonarnym na UACR wynosił 138 dni. Farmakokinetyczny okres półtrwania wynosił 2-3 godziny, a farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągnano po 2 dniach, co wskazuje na pośredni i opóźniony wpływ na odpowiedzi farmakodynamiczne.

Badania kliniczne z nieistotnymi interakcjami międzylekowymi

Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (600 mg dwa razy na dobę), silnego inhibitora CYP2C8, zwiększało średnią wartość AUC i C_{max} finerenonu odpowiednio 1,1-krotnie i 1,2-krotnie. Nie uznaje się tego za klinicznie istotne.

Wcześniejsze i jednoczesne leczenie inhibitorem pompy protonowej omeprazolem (40 mg raz na dobę) nie miało żadnego wpływu na średnią wartość AUC i średnią wartość C_{max} finerenonu.

Jednoczesne stosowanie leków zobojętniających kwas solny w żołądku, wodorotlenku glinu i wodorotlenku magnezu (70 mVal), nie miało żadnego wpływu na średnią wartość AUC finerenonu i zmniejszało średnią wartość C_{max} o 19%. Nie uznaje się tego za klinicznie istotne.

W warunkach *in vivo* schemat dawek wielokrotnych 20 mg finerenonu podawanych raz na dobę przez 10 dni nie miał istotnego wpływu na AUC midazolamu (substratu CYP3A4). Dlatego można wykluczyć jakiegokolwiek klinicznie istotne działanie finerenonu hamujące lub indukujące CYP3A4.

Pojedyncza dawka 20 mg finerenonu również nie miała żadnego klinicznie istotnego wpływu na AUC i C_{max} repaglinidu (substratu CYP2C8). Zatem finerenon nie hamuje CYP2C8.

Wykazano brak wzajemnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy finerenonem a warfaryną (substratem CYP2C9) oraz pomiędzy finerenonem a digoksyną (substratem P-gp).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu pojedynczym, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, fototoksyczności, rakotwórczości oraz płodności samców i samic nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

U psów stwierdzono zmniejszenie masy i wielkości gruczołu krokowego przy AUC leku w postaci niezwiązanej wynoszącym około 10- do 60-krotności wartości u ludzi. Na podstawie dawki, która nie prowadziła do żadnych zaburzeń, określono margines bezpieczeństwa wynoszący około 2-krotność.

Rakotwórczość

W trwających 2 lata badaniach rakotwórczości finerenon nie wykazywał działania rakotwórczego u samców i samic szczurów ani samic myszy. U samców myszy finerenon prowadził do zwiększenia częstości występowania gruczolaka komórek Leydiga w przypadku dawek stanowiących 26-krotność wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi. Dawka stanowiąca 17-krotność wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi nie prowadziła do powstawania guzów. Na podstawie znanej wrażliwości gryzoni na występowanie tych guzów i opartego na farmakologii mechanizmu w przypadku dawek supratherapeutycznych, jak również odpowiednich marginesów bezpieczeństwa zwiększenie częstości występowania guzów komórek Leydiga u samców myszy nie jest klinicznie istotne.

Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód u szczurów stosowanie finerenonu prowadziło do zmniejszenia masy łożyska i objawów toksycznego wpływu na płód, w tym zmniejszenia masy płodu i opóźnienia kostnienia w przypadku dawki toksycznej dla matki wynoszącej 10 mg/kg/dobę, odpowiadającej 19-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi. W przypadku dawki 30 mg/kg/dobę obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń trzewi i szkieletu (nieznaczny obrzęk, skrócony sznur pępowinowy, nieznaczne powiększenie ciemiaczka), a u jednego płodu obserwowano złożone wady wrodzone, w tym rzadką wadę wrodzoną (podwójny łuk aorty) przy około 25-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi. Na podstawie dawek, które nie prowadziły do żadnych zaburzeń (mała dawka u szczurów, duża dawka u królików), określono marginesy bezpieczeństwa od 10 do 13-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi. Zatem wyniki u szczurów nie wskazywały na zwiększone obawy dotyczące szkodliwego działania na płód.

W przypadku narażenia szczurów w okresie ciąży i laktacji w pre- i postnatalnym badaniu toksycznego wpływu na rozwój potomstwa obserwowano zwiększenie śmiertelności młodych i inne działania niepożądane (zmniejszenie masy ciała młodych, opóźnienie ukształtowania małżowin usznych) przy około 4-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi. Ponadto u potomstwa wykazano nieznaczne zwiększenie aktywności lokomotorycznej, ale żadnych innych zmian neurobehawioralnych, począwszy od około 4-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi. Na podstawie dawki, która nie prowadziła do żadnych zaburzeń, określono margines bezpieczeństwa wynoszący około 2-krotność wartości AUC leku w postaci niezwiązanej. Zwiększona aktywność lokomotoryczna potomstwa może wskazywać na potencjalne zagrożenie dla płodu. Ponadto z powodu zaburzeń stwierdzonych u młodych, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią.

Płodność u samic

Finerenon prowadził do zmniejszenia płodności samic (zmniejszenie liczby ciałek żółtych i miejsc implantacji), jak również do objawów wczesnego działania toksycznego na zarodki (zwiększenie częstości utrat zarodka po zagnieżdżeniu i zmniejszenie liczby żywych płodów) przy około 21-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi. Ponadto przy około 17-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi stwierdzono zmniejszenie masy jajników. Nie stwierdzono wpływu na płodność samic i wczesny rozwój zarodka przy około 10-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi. Zatem te obserwacje u samic szczurów mają niewielkie znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza, mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 2910
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek
Talk

Kerendia 10 mg tabletki powlekane
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Kerendia 20 mg tabletki powlekane
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z kalendarzem z PVC/PVDC/Aluminium zawierające 14 tabletek powlekanych. Opakowania zawierające 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych. Przezroczyste perforowane blistry jednostkowe z PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10 x 1 tabletek powlekanych. Opakowanie zawierające 100 x 1 tabletek powlekanych.

Biała nieprzezroczysta butelka z HDPE z białą nieprzezroczystą nakrętką z polipropylenu, zabezpieczającą przed dostępem dzieci z wkładem uszczelniającym. Opakowanie zawierające 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kerendia 10 mg tabletki powlekane

EU/1/21/1616/001-005

Kerendia 20 mg tabletki powlekane

EU/1/21/1616/006-010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.