

Ref.: RF1573406/21

Reg.ISP.N° 26664/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**Kerendia comprimidos recubiertos 10 mg
Kerendia comprimidos recubiertos 20 mg**

Finerenona (CKD T2D)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

Índice

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	3
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.....	3
3. FORMA FARMACÉUTICA	3
4. DATOS CLÍNICOS	3
4.1 Indicación(es).....	3
4.2 Posología y método de administración	3
4.3 Contraindicaciones.....	5
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo	5
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.....	7
4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia	8
4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria	9
4.8 Reacciones adversas.....	9
4.9 Sobredosis.....	10
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	10
5.1 Propiedades farmacodinámicas.....	10
5.2 Propiedades farmacocinéticas	14
5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.....	15
6. DATOS FARMACÉUTICOS.....	17
6.1 Lista de excipientes	17
6.2 Incompatibilidades	17
6.3 Vida útil	17
6.4 Precauciones especiales de almacenamiento.....	17
6.5 Naturaleza y contenido del envase.....	17
6.6 Instrucciones de uso / manejo	18
7. LISTA DE REFERENCIAS	20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO¹

Comprimidos de Kerendia recubiertos de 10 mg

Comprimidos de Kerendia recubiertos de 20 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA¹

Kerendia, comprimidos recubiertos de 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de finerenona.

Kerendia, comprimidos recubiertos de 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de finerenona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección "Lista de excipientes".

3. FORMA FARMACÉUTICA²

Comprimidos recubiertos

Kerendia, comprimidos recubiertos de 10 mg

De acuerdo a anexo de especificaciones de producto terminado autorizadas.

Kerendia, comprimidos recubiertos de 20 mg

De acuerdo a anexo de especificaciones de producto terminado autorizadas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)^{3 4 5}

Kerendia está indicado para retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica **✶ asociada a** diabetes tipo 2.

4.2 Posología y método de administración^{3 5 6}

4.2.1 Método de administración⁷

Uso oral

Los comprimidos se pueden tomar con un vaso de agua y con o sin alimentos. (ver sección 'Propiedades farmacocinéticas').

Evite tomar Kerendia con pomelo o jugo de pomelo. (ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo' y '4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción').

Para los pacientes que no pueden deglutir comprimidos enteros, el comprimido de Kerendia puede triturarse y mezclarse con agua o alimentos blandos, como puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. (ver sección 'Propiedades farmacocinéticas').

4.2.2 Posología

La dosis objetivo recomendada de Kerendia es de 20 mg una vez al día.

4.2.2.1 Inicio del tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento con Kerendia cuando el potasio sérico sea ≤ 4.8 mmol/L.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

Para la monitorización del potasio sérico, ver "Continuación del tratamiento".

Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Kerendia con un control adicional del potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio. (ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

Si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L, no se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia. (ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

Determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para determinar la dosis inicial.

La dosis inicial de Kerendia es:

- 20 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 60 mL/min/1.73 m²
- 10 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 25 a <60 mL/min/1.73 m²

No se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia en pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

4.2.2.2 Continuación del tratamiento

Cuatro semanas después del inicio, la reanudación o el incremento de la dosis del tratamiento con Kerendia, medir nuevamente el potasio sérico y la TFGe. Consulte la Tabla 1 para determinar la continuación del tratamiento con Kerendia y el ajuste de la dosis. A partir de entonces, vuelva a medir el potasio sérico periódicamente y conforme sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio. (ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo' y '4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción').

Tabla 1: Continuación del tratamiento con Kerendia y ajuste de la dosis

Potasio sérico (mmol/L)	Dosis de Kerendia (después de 4 semanas y posteriormente)
≤ 4.8	Mantener 20 mg una vez al día. Para los pacientes que toman 10 mg una vez al día, incrementar la dosis a 20 mg una vez al día si la TFGe no ha disminuido $> 30\%$ en comparación con la medición anterior.
$> 4.8 - 5.5$	Mantener la dosis.
> 5.5	Suspender Kerendia. Reanudar con 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

4.2.2.3 Dosis olvidadas

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible una vez detectada la omisión, pero solo el mismo día. Si esto no es posible, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente dosis de acuerdo a la prescripción. No se deben tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada.

La dosis diaria máxima de Kerendia es de 20 mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

4.2.3 Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.3.1 Pacientes con insuficiencia renal⁸

Inicio del tratamiento con Kerendia

En pacientes con TFG_e ≥ 25 a <60 mL/min/1.73 m², la dosis inicial de Kerendia es de 10 mg una vez al día. Ver sección "Inicio del tratamiento".

En pacientes con TFG_e <25 mL/min/1.73 m², no se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia ya que la experiencia clínica es limitada (*Ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo' y sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

Continuación del tratamiento con Kerendia

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, continuar el tratamiento con Kerendia y ajustar la dosis en función del potasio sérico. Medir la TFG_e 4 semanas después del inicio para determinar el incremento de la dosis. Ver la Tabla 1 y la sección "Continuación del tratamiento".

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFG_e <15 mL/min/1.73 m²), continuar el tratamiento con Kerendia teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio ya que la experiencia clínica es limitada. (*Ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'*).

4.2.3.2 Pacientes con insuficiencia hepática⁹

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), evite el tratamiento con Kerendia. (*Ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo' y sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), considere la monitorización adicional del potasio sérico y adapte la monitorización de acuerdo a las características del paciente. (*Ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo' y sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

4.2.3.3 Pacientes que toman medicamentos concomitantes^{10 11}

En pacientes que toman Kerendia de forma concomitante con inhibidores moderados o débiles del CYP3A4, suplementos de potasio, trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol, considerar una monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente y tomar las decisiones de tratamiento de Kerendia como se indica en la Tabla 1. Puede ser necesaria la suspensión temporal de Kerendia cuando se toma trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol (*Ver secciones 'Advertencias y precauciones especiales de empleo' e 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción'*).

4.2.3.4 Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kerendia en pacientes menores de 18 años. Por tanto, no se recomienda el uso de Kerendia en pacientes pediátricos.

4.2.3.5 Pacientes geriátricos^{12 13}

No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos. (*Ver sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

4.2.3.6 Sexo¹²

No se requiere ajuste de dosis en función del sexo (*Ver sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

4.2.3.7 Peso corporal¹⁴

No se requiere ajuste de dosis en función del peso corporal (*Ver sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

4.2.3.8 Diferencias étnicas¹⁴

No se requiere ajuste de dosis en función de las diferencias étnicas (*Ver sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

4.2.3.9 Tabaquismo

No se requiere ajuste de dosis en función del tabaquismo (*Ver sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

4.3 Contraindicaciones^{6 5}

Kerendia está contraindicado en pacientes:

- que estén tomando medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (*ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción'*).
- con enfermedad de Addison. ³

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo^{6 5}**4.4.1 Hiperpotasemia**

Se ha observado hiperpotasemia en pacientes tratados con Kerendia.

Algunos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Los factores de riesgo incluyen TFGe baja, potasio sérico elevado y episodios previos de hiperpotasemia. Considerar una monitorización más frecuente en estos pacientes.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L. Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Kerendia con un control adicional de potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

Suspender el tratamiento con Kerendia si el potasio sérico es > 5.5 mmol/L. Seguir las directrices locales para el tratamiento de la hiperpotasemia. Reiniciar Kerendia a 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

Volver a medir el potasio sérico y la TFGe en todos los pacientes 4 semanas después del inicio, reinicio o incremento de la dosis del tratamiento con Kerendia. Posteriormente, volver a medir el potasio sérico periódicamente y según sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

Medicamentos concomitantes

El riesgo de hiperpotasemia también puede aumentar con la administración de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el potasio sérico (*ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción'*). Ver también 'Uso concomitante de sustancias que afectan la exposición a finerenona'.

Evite el uso concomitante de Kerendia con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

- otros antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Use Kerendia con precaución y supervise el potasio sérico cuando se administre concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Kerendia.

4.4.2 Insuficiencia renal⁸

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Se debe realizar un control continuo de la función renal según sea necesario de acuerdo con la práctica clínica habitual (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

No se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia en pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada (*ver sección 'Posología y método de administración '* y *sección 'Propiedades farmacocinéticas'*).

Continuar el tratamiento con Kerendia teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m²) ya que la experiencia clínica es limitada (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

4.4.3 Insuficiencia hepática⁹

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). (*ver sección 'Propiedades farmacocinéticas '*). Debido a un esperado aumento significativo en la exposición a finerenona, se debe evitar el uso de Kerendia en pacientes con insuficiencia hepática grave. (*ver sección 'Posología y método de administración '*).

Debido a un incremento en la exposición a finerenona, se debe considerar la monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) (*ver sección 'Posología y método de administración '* y *'Propiedades farmacocinéticas '*).

4.4.4 Uso concomitante de sustancias que afectan la exposición a finerenona¹¹

Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4¹⁵¹⁶

Es esperado que el uso concomitante de Kerendia con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina y verapamilo) e inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, amiodarona y fluvoxamina) aumente la exposición a finerenona (*ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción'*). Monitorizar el potasio sérico, especialmente durante el inicio o cambios en la dosis de Kerendia o del inhibidor de CYP3A4. (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de Kerendia con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o inductores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz), con los cuales se espera que disminuyan notablemente las concentraciones plasmáticas de finerenona y den lugar a un efecto terapéutico reducido (*ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción'*). Considerar como alternativa la selección de un medicamento concomitante con potencial débil o nulo para inducir CYP3A4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (FINERENONA)

Pomelo

Evitar la ingesta concomitante de pomelo o jugo de pomelo, ya que se espera que aumente la concentración plasmática de finerenona. (*ver secciones 'Posología y método de administración' e 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción'*).

4.4.5 Toxicidad embrionofetal^{17 18 19 20 21 22 23}

Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce la relevancia para los humanos. (*ver sección '5.3 Datos preclínicos sobre seguridad'*). Kerendia no debe usarse durante el embarazo a menos que se haya considerado cuidadosamente el beneficio para la madre y el riesgo para el feto. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Kerendia, se debe informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kerendia. Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Kerendia (*ver sección '4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia'*).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción^{10 5}

4.5.1 Efectos de otras sustancias sobre finerenona

Finerenona se elimina casi exclusivamente a través de la vía del metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP) (principalmente CYP3A4 [90%] con una pequeña contribución de CYP2C8 [10%]).

4.5.1.1 Efecto de los inhibidores de CYP3A4 sobre finerenona¹¹

Inhibidores potentes de CYP3A4

Las simulaciones sugieren que el uso concomitante de Kerendia con itraconazol (200 mg, dos veces al día), un inhibidor potente de CYP3A4, incrementa el ABC de finerenona (+ 531%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+137%). También se prevé que la claritromicina (500 mg, dos veces al día), otro inhibidor potente, aumente el ABC de finerenona (+428%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+ 125%). Debido a un marcado aumento esperado en la exposición a finerenona, el uso concomitante de Kerendia con itraconazol, claritromicina y otros inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina o nefazodona) está contraindicado (*ver sección 'Contraindicaciones'*).

Inhibidores moderados de CYP3A4

El uso concomitante de eritromicina (500 mg, tres veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ medias de finerenona en un 248% y un 88%, respectivamente. ¹⁵ Otro inhibidor moderado de CYP3A4, el verapamilo (comprimido de liberación controlada de 240 mg una vez al día), aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ medias de finerenona en un 170% y un 120%, respectivamente. ¹⁶ El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda la monitorización del potasio sérico (*ver secciones 'Posología y método de administración' y 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'*).

Inhibidores débiles de CYP3A4

En un análisis de Kerendia en pacientes, se estimó que el uso de amiodarona, un inhibidor débil de CYP3A4, resultó en un aumento del 21% del ABC de finerenona. Las simulaciones sugieren que la fluvoxamina (100 mg, dos veces al día), otro inhibidor débil, aumenta el ABC (+57%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+38%) de finerenona. El potasio sérico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (FINERENONA)

puede aumentar y, por tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico (*ver secciones 'Posología y método de administración' y 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'*).

Pomelo

Se espera que la ingesta concomitante de pomelo o jugo de pomelo aumente la concentración plasmática de finerenona y debe evitarse. (*ver secciones 'Posología y método de administración' y 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'*).

4.5.1.2 Efecto de inductores potentes y moderados de CYP3A4 sobre finerenona¹¹

Las simulaciones sugieren que la rifampicina (600 mg, una vez al día), un inductor potente de CYP3A4, reduce el ABC (-93%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (-86%) de finerenona. Se predice que efavirenz (600 mg, una vez al día), un inductor moderado de CYP3A4, disminuirá el ABC (-81%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (-68%) de finerenona.

El uso concomitante de Kerendia con rifampicina y otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o con efavirenz y otros inductores moderados del CYP3A4, disminuye notablemente la concentración plasmática de finerenona, lo que resulta en un efecto terapéutico reducido y debe evitarse (*ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'*).

4.5.2 Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que incrementan el potasio sérico.

Se prevé que los medicamentos que incrementan el potasio sérico aumentarán el riesgo de hiperpotasemia cuando se utilicen concomitantemente con Kerendia.

Debe evitarse el uso concomitante de Kerendia con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Kerendia se debe usar con precaución y se debe monitorear el potasio sérico cuando se administra concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Kerendia.

(*Ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'*)

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia^{17 18 5}

4.6.1 Embarazo^{19 20 21 22}

No hay datos sobre el uso de Kerendia en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para el desarrollo embrionario con exposiciones superiores a la exposición máxima en seres humanos. En el estudio de toxicidad del desarrollo pre- y posnatal, se encontró una actividad locomotora levemente aumentada en los productos, lo cual pudo haber sido causado por la exposición durante el embarazo. (*ver sección 'Datos preclínicos sobre seguridad'*).

Kerendia no debe usarse durante el embarazo a menos que se haya considerado cuidadosamente el beneficio para la madre y el riesgo para el feto (*ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'*).

4.6.2 Lactancia²³

Se desconoce si finerenona o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos farmacocinéticos y toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de finerenona y sus metabolitos en la leche.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

Las crías de rata expuestas por esta vía mostraron efectos adversos. (ver sección 'Datos preclínicos sobre seguridad'). No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe interrumpirse la lactancia si el uso de Kerendia se considera esencial. (ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

4.6.3 Fertilidad²²

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de Kerendia en la fertilidad. Los estudios en animales con finerenona no indicaron riesgo de alteración de la fertilidad masculina. Los estudios en animales con finerenona indicaron un deterioro de la fertilidad de las hembras a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica que no hay relevancia clínica (ver sección 'Datos preclínicos sobre seguridad').

4.6.4 Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

Kerendia puede causar daño embrio-fetal cuando se administra durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kerendia. (ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria^{5 6 30}

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas^{30 6 3}

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Kerendia en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 se evaluó en el estudio fundamental de fase III FIDELIO-DKD. En este estudio, 2,827 pacientes recibieron Kerendia (10 o 20 mg una vez al día) y 2,831 recibieron placebo. Para los pacientes del grupo de Kerendia, la duración media del tratamiento fue de 2.2 años.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fue hiperpotasemia. Ver 'Descripción de reacciones adversas seleccionadas' a continuación. (ver sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas con Kerendia se resumen en la Tabla 2 a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia.

Las reacciones adversas están categorizadas por clase de sistema u órgano y luego por frecuencia, con las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1 / 1,000$)

muy infrecuente ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de severidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas con Kerendia en el estudio de fase III FIDELIO-DKD

Clase de sistema u órgano de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperpotasemia ¹	Hiponatremia ²
Trastornos vasculares		Hipotensión ^{3 4}
Estudios de laboratorio		Disminución de la tasa de filtración glomerular ⁵

¹ incluye aumento de potasio en sangre e hiperpotasemia

² incluye disminución de sodio en sangre e hiponatremia

³ incluye disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial diastólica, hipotensión diastólica e hipotensión

⁴ En pacientes tratados con Kerendia, la presión arterial sistólica (PAS) media disminuyó en 3 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) media disminuyó en 1-2 mmHg en el primer mes, permaneciendo estable a partir de entonces. La mayoría de los episodios de hipotensión fueron leves o moderados y se resolvieron. Los eventos asociados con hipotensión, por ejemplo, mareos, síncope o desmayo, no fueron más frecuentes en los pacientes que usaban Kerendia en comparación con el placebo.

⁵ Una disminución inicial de la TFGe (media de 2 mL/min /1.73 m²) se atenuó con el tiempo en comparación con el placebo. Se ha demostrado que esta disminución es reversible después de la interrupción del tratamiento.

4.8.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperpotasemia

En el estudio FIDELIO-DKD, se reportaron eventos de hiperpotasemia en el 18.3% de los pacientes tratados con Kerendia en comparación con el 9.0% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con Kerendia, la mayoría de los episodios de hiperpotasemia fueron de leves a moderados. Se observó un incremento con respecto al valor inicial en el potasio sérico medio en el primer mes de tratamiento de aproximadamente 0.2 mmol/L en el grupo de Kerendia en comparación con el placebo, con una diferencia máxima entre los grupos de 0.23 mmol/L observada en el mes 4, permaneciendo estable a partir de entonces. Para obtener recomendaciones específicas, consulte las secciones 'Posología y método de administración' y 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'.

4.9 Sobredosis^{5 6 30}

No se han reportado casos de eventos adversos asociados con una sobredosis de finerenona en humanos. Se prevé que la manifestación más probable de una sobredosis sea la hiperpotasemia. Si se desarrolla hiperpotasemia, se debe iniciar el tratamiento estándar.

Es poco probable que la finerenona se elimine eficazmente mediante hemodiálisis, dado que su fracción unida a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90%.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la aldosterona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

Código ATC: **C03DA05**

5.1.1 Mecanismo de acción^{31 32 33}

Finerenona es un antagonista selectivo no esteroideo del receptor de mineralocorticoides (RM) que atenúa de manera potente la inflamación y la fibrosis mediadas por la sobreactivación del RM. El RM se expresa en los riñones, el corazón y los vasos sanguíneos, donde finerenona también contrarresta la retención de sodio y los procesos hipertróficos. Finerenona tiene una alta potencia y selectividad por el RM debido a su estructura no esteroidea y su unión tipo voluminosa. Finerenona no tiene una afinidad relevante por los receptores de andrógenos, progesterona, estrógenos y glucocorticoides y, por lo tanto, no causa eventos adversos relacionados con las hormonas sexuales (por ejemplo, ginecomastia). Su unión al RM produce un complejo ligando-receptor específico que bloquea el reclutamiento de coactivadores transcripcionales implicados en la expresión de mediadores pro-inflamatorios y pro-fibróticos.

5.1.2 Efectos farmacodinámicos

5.1.2.1 Efectos en participantes sanos^{34 35}

Efectos en participantes sanos

Finerenona (dosis múltiples de 10 mg y 20 mg dos veces al día o 40 mg una vez al día durante 10 días) no tuvo un efecto constante sobre la natriuresis o el potasio urinario en participantes masculinos sanos. Estos esquemas de administración condujeron a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por ejemplo, incrementos reversibles de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones séricas de aldosterona con valores basales alcanzados nuevamente dentro de las 48 horas posteriores a la última dosis.

Sin embargo, después de la activación del RM con el agonista del RM fludrocortisona (0.5 mg), finerenona (dosis únicas de solución de PEG con 2.5, 5, 10, 20 mg o comprimidos de 20 mg) mostraron efectos natriuréticos dependientes de la dosis en participantes sanos de sexo masculino. Además, finerenona (en dosis de 5 a 20 mg) disminuyó significativamente la excreción urinaria de potasio en comparación con placebo.

Las dosis únicas o múltiples de finerenona no influyeron en los parámetros de los signos vitales en los participantes sanos.

5.1.2.2 Electrofisiología cardíaca³⁶

Electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo del intervalo QT en 57 participantes sanos, no hubo indicios de un efecto prolongador de QT/QTc de finerenona después de dosis únicas de 20 mg (terapéuticas) u 80 mg (supraterapéuticas), lo que indica que finerenona no tiene ningún efecto sobre la repolarización cardíaca.

5.1.3 Eficacia y seguridad clínica

5.1.3.1 Enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2^{3 4 6 5}

El estudio FIDELIO-DKD fue un estudio de Fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que investigó el efecto de Kerendia en comparación con placebo en los desenlaces renales y cardiovasculares en pacientes adultos con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2. Los pacientes fueron elegibles con base en la evidencia de albuminuria persistente (> 30 mg/g a 5,000 mg/g), una TFGe de 25 a 75 mL/min/1.73 m², potasio sérico ≤ 4.8 mmol/L en el momento de la selección, y debían estar recibiendo tratamiento estándar, incluida una dosis etiquetada máxima tolerada de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o un antagonista del receptor de angiotensina (ARA).

El objetivo primario del estudio FIDELIO-DKD fue un criterio de valoración compuesto del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de insuficiencia renal (definida como diálisis crónica o trasplante de riñón, o una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

disminución sostenida de la TFGe a <15 mL/min/1.73 m² durante al menos 4 semanas), una disminución sostenida de la TFGe del 40% o más en comparación con el valor inicial durante al menos 4 semanas, o muerte por causa renal. El criterio de valoración secundario clave fue una combinación del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) no letal, accidente cerebrovascular no letal u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

El estudio analizó 5,674 pacientes asignados al azar para recibir Kerendia 10 mg o 20 mg una vez al día (N = 2833), o placebo (N = 2841), con una mediana de duración de seguimiento de 2.6 años. Una vez finalizada la notificación del estudio, se obtuvo el estado vital del 99.7% de los pacientes. La población del ensayo fue 63% blanca, 25% asiática y 5% de raza negra. La media de edad en el momento del enrolamiento fue de 66 años y el 70% de los pacientes eran varones. Al inicio del estudio, la TFGe media fue de 44.3 mL/min/1.73 m², con el 55% de los pacientes con una TFGe <45 mL/min/1.73 m², la mediana del cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) fue de 852 mg/g y la media para la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) fue del 7.7%, el 46% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el 30% tenía antecedentes de enfermedad arterial coronaria, 8% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca y la presión arterial media fue de 138/76 mmHg. La duración media de la diabetes tipo 2 al inicio del estudio fue de 16.6 años y se reportaron antecedentes de retinopatía y neuropatía diabéticas en el 47% y el 26% de los pacientes al inicio del estudio, respectivamente. Al inicio del estudio, casi todos los pacientes estaban en tratamiento con iECA (34%) o ARA (66%), y el 97% de los pacientes usaban uno o más medicamentos antidiabéticos (insulina [64%], biguanidas [44%], Agonistas del receptor péptido similar al glucagón-1 [GLP-1] [7%], inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 [SGLT2] [5%]). Los otros medicamentos más frecuentes tomados al inicio del estudio fueron las estatinas (74%) y los bloqueadores de los canales de calcio (63%).

Kerendia demostró superioridad al placebo al reducir significativamente el riesgo para el criterio de valoración compuesto primario en comparación con placebo en un análisis de tiempo hasta el evento utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox y la prueba de rango logarítmico (HR 0.82, IC del 95%: 0.73-0.93, $p = 0.0014$). Ver la Figura 1/Tabla 3 a continuación. Kerendia también redujo significativamente el riesgo del criterio de valoración compuesto secundario hasta la primera aparición de muerte CV, infarto al miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo (HR 0.86; IC del 95%: 0.75-0.99, $p = 0.0339$). Ver figura 2. Los criterios de valoración secundarios de tiempo hasta el evento preespecificados se incluyen en la Tabla 3. Para el criterio de valoración secundario de cambio en UACR desde el inicio hasta el mes 4, se observó una reducción relativa del 31.2% en el grupo de Kerendia en comparación con el placebo. El efecto del tratamiento para los criterios de valoración primarios y secundarios clave fue generalmente consistente en todos los subgrupos, incluida la región, la TFGe, el UACR, la presión arterial (PA) sistólica y la HbA1c al inicio del estudio.

En el estudio FIDELIO-DKD, se reportaron eventos de hiperpotasemia en el 18.3% de los pacientes tratados con Kerendia en comparación con el 9.0% de los pacientes tratados con placebo. La hospitalización por hiperpotasemia en el grupo de Kerendia fue del 1.4% frente al 0.3% en el grupo de placebo. La hiperpotasemia que provocó la interrupción permanente en los pacientes que recibieron Kerendia fue del 2.3% frente al 0.9% en el grupo de placebo.

En el estudio FIDELIO-DKD, se reportaron eventos de disminución de la tasa de filtración glomerular en el 6.3% de los pacientes tratados con Kerendia en comparación con el 4.7% de los pacientes tratados con placebo, y aquellos que llevaron a la interrupción permanente en los pacientes que recibieron Kerendia fueron del 0.2% frente al 0.3% en el grupo placebo. Los pacientes tratados con Kerendia experimentaron una disminución inicial de la TFGe (media de 2 mL/min/1.73 m²) que se atenuó con el tiempo en comparación con el placebo. Se ha

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

demostrado que esta disminución es reversible después de la interrupción del tratamiento. La disminución inicial de la TFGe se asoció con la preservación a largo plazo de la función renal.

Tabla 3: Análisis de los criterios de valoración primario y secundarios del tiempo transcurrido hasta el evento (y sus componentes individuales) en el estudio de fase III FIDELIO-DKD

	Sujetos con Enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2					
	Kerendia* 10 o 20 mg una vez al día N=2833		Placebo* N=2841		Efecto del tratamiento Kerendia / Placebo	
Criterios de valoración primario y secundarios del tiempo transcurrido hasta el evento:	n (%)	Tasa de eventos (100 años-pte)	n (%)	Tasa de eventos (100 años-pte)	Índice de riesgo (IC 95%)	valor p
Criterio de valoración compuesto primario de insuficiencia renal, disminución sostenida de la TFGe \geq 40% o muerte por causa renal	504 (17.8%)	7.59	600 (21.1%)	9.08	0.82 [0.73; 0.93]	0.0014
Insuficiencia renal	208 (7.3%)	2.99	235 (8.3%)	3.39	0.87 [0.72; 1.05]	-
Disminución sostenida de la TFGe \geq 40%	479 (16.9%)	7.21	577 (20.3%)	8.73	0.81 [0.72; 0.92]	-
Muerte por causa renal	2 (<0.1%)	-	2 (<0.1%)	-	-	-
Criterio de valoración compuesto secundario de muerte CV, IM no letal, ACV no letal u hospitalización por insuficiencia cardíaca	367 (13.0%)	5.11	420 (14.8%)	5.92	0.86 [0.75; 0.99]	0.0339

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

Muerte CV	128 (4.5%)	1.69	150 (5.3%)	1.99	0.86 [0.68;1.08]	-
IM no letal	70 (2.5%)	0.94	87 (3.1%)	1.17	0.80 [0.58;1.09]	-
ACV no letal	90 (3.2%)	1.21	87 (3.1%)	1.18	1.03 [0.76;1.38]	-
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	139 (4.9%)	1.89	162 (5.7%)	2.21	0.86 [0.68;1.08]	-
Mortalidad por todas las causas	219 (7.7%)	2.90	244 (8.6%)	3.23	0.90 [0.75; 1.07]	0.2348**
Hospitalización por todas las causas	1263 (44.6%)	22.56	1321 (46.5%)	23.87	0.95 [0.88; 1.02]	-
Insuficiencia renal, disminución sostenida de la TFGe \geq 57% o muerte por causa renal	252 (8.9%)	3.64	326 (11.5%)	4.74	0.76 [0.65; 0.90]	-

* Tratamiento además de las dosis máximas etiquetadas toleradas de iECA o ARA.

** No significativo

Figura 1: Tiempo hasta la primera aparición de insuficiencia renal, disminución sostenida de la TFGe \geq 40% en comparación con el valor inicial o muerte por causa renal en el estudio FIDELIO-DKD

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)**

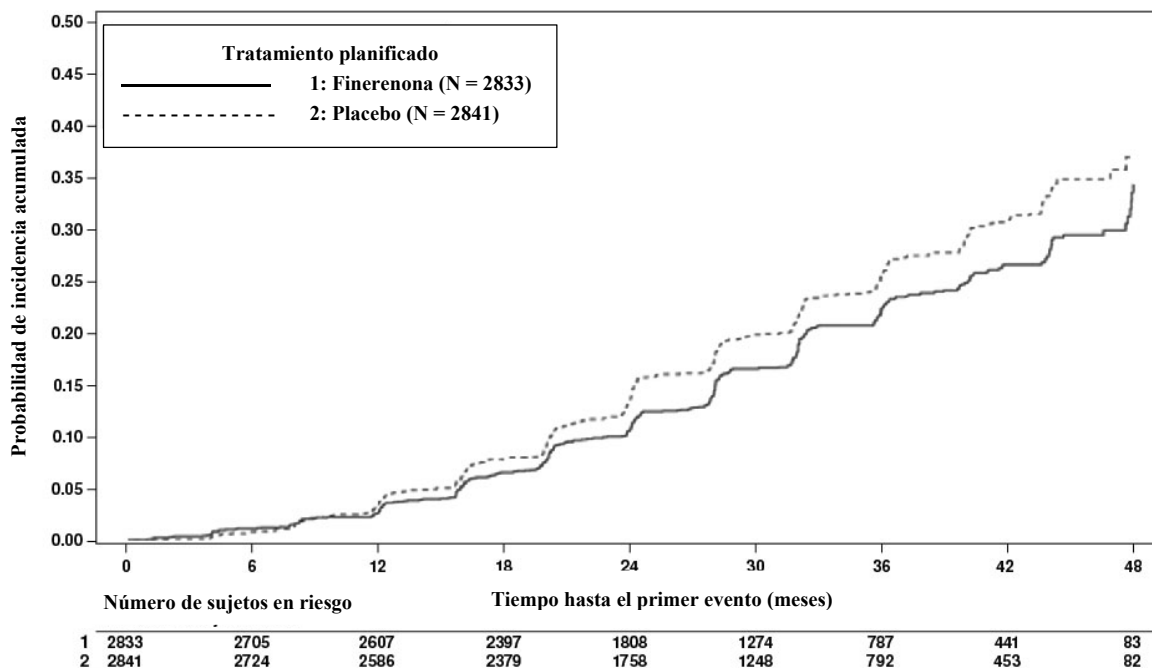
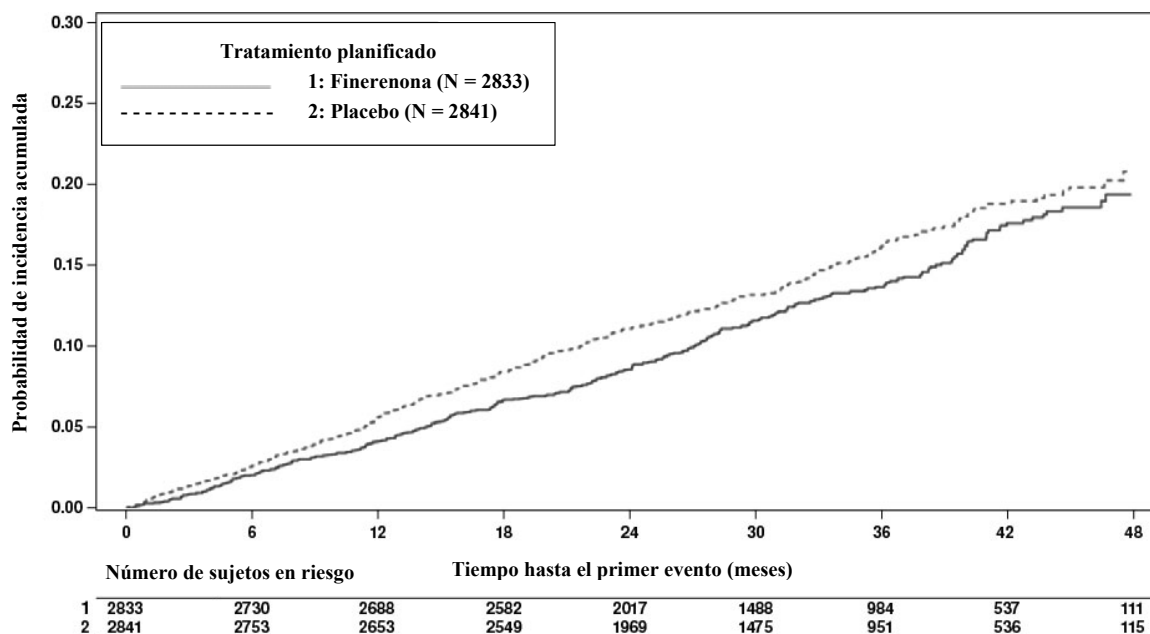


Figura 2: Tiempo hasta la primera aparición de muerte CV, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal u hospitalización por insuficiencia cardiaca en el estudio FIDELIO-DKD

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)



5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas¹⁴

La relación concentración-efecto a lo largo del tiempo para UACR se caracterizó por un modelo de efecto máximo que indica saturación a altas exposiciones. El tiempo predicho por el modelo para alcanzar el efecto del fármaco en estado de equilibrio total (99%) sobre el UACR fue de 138 días. La vida media farmacocinética (FC) fue de 2-3 horas y el estado de equilibrio FC se alcanzó después de 2 días, lo que indica una separación de la escala de tiempo.

5.2.2 Absorción

Finerenona se absorbe casi por completo después de la administración oral.³⁷ La absorción es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) aparecen entre 0.5 y 1.25 horas después de la ingesta del comprimido en ayunas. La biodisponibilidad absoluta de finerenona es del 43.5% debido al metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado.³⁸ Finerenona no es un sustrato del transportador de eflujo P-gp in vivo. La ingesta con alimentos ricos en grasas y calorías aumentó el ABC de finerenona en un 21%, redujo la $C_{m\acute{a}x}$ en un 19% y prolongó el tiempo para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ a 2.5 horas.³⁹ Esto no es clínicamente relevante. Por tanto, finerenona se puede tomar con o sin alimentos (*ver sección Posología y método de administración.*).

5.2.3 Distribución³⁸

El volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) de finerenona es de 52.6 L. La unión de finerenona a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es del 91.7%, siendo la albúmina sérica la principal proteína de unión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

5.2.4 Metabolismo / Biotransformación³⁷

Aproximadamente el 90% del metabolismo de finerenona está mediado por CYP3A4 y el 10% por CYP2C8. Se encontraron cuatro metabolitos principales en el plasma, resultantes de la oxidación del resto dihidropiridina a piridina (M1a, M1b), la posterior hidroxilación de un grupo metilo (M2a) y la formación de una función carboxilo (M3a). Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

5.2.5 Eliminación / Excreción

La eliminación de finerenona del plasma es rápida con una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de aproximadamente 2 a 3 horas. La excreción de finerenona inalterada representa una vía menor (<1% de la dosis en la orina debido a filtración glomerular, <0.2% en las heces). Aproximadamente el 80% de la dosis administrada se excretó por la orina y aproximadamente el 20% de la dosis se excretó por las heces, casi exclusivamente en forma de metabolitos.³⁷ Con una depuración sanguínea sistémica de aproximadamente 25 L/h, finerenona se puede clasificar como un fármaco de baja depuración.³⁸

5.2.6 Linealidad / No linealidad^{40 39 36}

La farmacocinética de finerenona es lineal en todo el intervalo de dosis investigado de 1.25 a 80 mg.

5.2.7 Información adicional sobre poblaciones especiales**5.2.7.1 Pacientes con insuficiencia renal⁸**

La insuficiencia renal leve (CL_{CR} 60 - <90 mL/min) no afectó el ABC y la $C_{máx}$ de finerenona. En comparación con sujetos con función renal normal ($CL_{CR} \geq 90$ mL/min), el efecto de la insuficiencia renal moderada (CL_{CR} 30 - <60 mL/min) o grave ($CL_{CR} <30$ mL/min) sobre el ABC de finerenona fue similar con aumentos de 34-36%. La insuficiencia renal moderada o grave no tuvo ningún efecto sobre la $C_{máx}$ (ver sección 'Posología y método de administración').

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, no se espera que finerenona sea dializable.

5.2.7.2 Pacientes con insuficiencia hepática⁹

No hubo cambios en la exposición a finerenona en sujetos cirróticos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) (ver sección 'Posología y método de administración').

En sujetos cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), el ABC media de finerenona aumentó en un 38% y la $C_{máx}$ no se modificó en comparación con los sujetos de control sanos (ver sección 'Posología y método de administración').

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver sección 'Posología y método de administración.' y 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

5.2.7.3 Pacientes geriátricos^{12 13}

De los 2827 pacientes que recibieron Kerendia en el estudio FIDELIO-DKD, el 58% de los pacientes tenían 65 años o más y el 15% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Los sujetos de edad avanzada (≥ 65 años de edad) mostraron concentraciones plasmáticas de finerenona más altas que los sujetos más jóvenes (≤ 45 años de edad), siendo los valores medios de ABC y $C_{máx}$ un 34% y un 51% más altos en los sujetos de edad avanzada (ver sección 'Posología y método de administración'). Los análisis de farmacocinética poblacional no identificaron la edad como una covariable para el ABC o la $C_{máx}$ de finerenona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

5.2.7.4 Sexo¹²

El sexo del individuo no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de finerenona (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

5.2.7.5 Peso corporal¹⁴

Los análisis de farmacocinética poblacional identificaron el peso corporal como una covariable de la $C_{m\acute{a}x}$ de finerenona. La $C_{m\acute{a}x}$ de un sujeto con un peso corporal de 50 kg se estimó entre un 43% y un 51% más alto en comparación con un sujeto de 100 kg. No se justifica la adaptación de la dosis en función del peso corporal (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

5.2.7.6 Diferencias étnicas¹⁴

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes no demostraron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a finerenona entre pacientes asiáticos y caucásicos (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

5.2.7.7 Tabaquismo

Finerenona no es metabolizada por una enzima que sea inducible por fumar tabaco. (*ver sección 'Posología y método de administración'*).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad^{18 17}

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis única, genotoxicidad, fototoxicidad, carcinogenicidad y fertilidad masculina y femenina.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas se debieron principalmente a las actividades farmacodinámicas exageradas de finerenona y a las respuestas adaptativas secundarias.

En estudios sobre el desarrollo embriofetal, se observaron efectos en ratas a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que no indica una mayor preocupación por el daño fetal. En el estudio de desarrollo pre- y posnatal, se encontraron efectos adversos en cachorros expuestos a través de la leche. Además, se observó un aumento de la actividad locomotora en la descendencia, que puede resultar de la exposición durante el embarazo.

5.3.1 Toxicidad sistémica^{41 42 43 44 45 46 47}

En los estudios de toxicidad en animales, finerenona causó un deterioro del equilibrio hidroelectrolítico con una respuesta secundaria en las glándulas suprarrenales, como era esperado para el mecanismo de acción. En los estudios a corto plazo en ratas, se encontraron cambios secundarios adicionales en los riñones y la vejiga urinaria que no se reprodujeron en el estudio crónico. Además, se encontraron cambios atróficos en el tracto genital femenino de ratas en los estudios a corto plazo en exposiciones que representan un ABC_{libre} 19 veces mayor que en humanos a una dosis de 20 mg, lo que indica poca relevancia clínica.

En perros, se encontró una reducción del peso y el tamaño de la próstata en un ABC_{libre} de aproximadamente 10 a 60 veces mayor que en humanos, lo que indica poca relevancia clínica.

5.3.2 Embriotoxicidad / Teratogenicidad

En la toxicidad embriofetal en ratas, finerenona resultó en reducción del peso de la placenta y signos de toxicidad fetal incluyendo peso fetal reducido y osificación retardada a la dosis tóxica materna de 10 mg/kg/día correspondiente a un ABC_{libre} 19 veces mayor que en humanos. A 30 mg/kg/día, la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas aumentó (edema leve, cordón umbilical acortado, fontanela ligeramente agrandada) y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (FINERENONA)

un feto mostró malformaciones complejas, incluida una malformación rara (doble arco aórtico) en un ABC_{libre} de unas 25 veces más que en los humanos. Las dosis libres de cualquier hallazgo (dosis baja en ratas, dosis alta en conejos) proporcionaron márgenes de seguridad de 10 a 13 veces para el ABC_{libre}. Por lo tanto, los hallazgos en ratas no indican una mayor preocupación por el daño fetal (*ver sección* 'Fertilidad, embarazo y lactancia').¹⁹

20

Cuando las ratas estuvieron expuestas durante el embarazo y la lactancia en el estudio de toxicidad del desarrollo pre y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad de las crías y otros efectos adversos (menor peso de las crías, retraso en el despliegue del pabellón auricular) aproximadamente 4 veces el ABC_{libre} esperada en humanos. Además, la descendencia mostró un leve aumento de la actividad locomotora, pero ningún otro cambio neuroconductual a partir de aproximadamente 4 veces el ABC_{libre} esperada en humanos. La dosis libre de hallazgos proporcionó un margen de seguridad de aproximadamente 2 para el ABC_{libre}. El aumento de la actividad locomotora en la descendencia puede indicar un riesgo potencial para el feto. Además, debido a los hallazgos en los cachorros, no se puede excluir un riesgo para el lactante (*ver sección* 'Advertencias y precauciones especiales de empleo' y 'Fertilidad, embarazo y lactancia').²¹

5.3.3 Toxicidad para la reproducción²²

La fertilidad no se vio afectada por Kerendia (*ver sección* 'Fertilidad, embarazo y lactancia').

Finerenona provocó una reducción de la fertilidad femenina (disminución del número de cuerpos lúteos y lugares de implantación), así como signos de toxicidad embrionaria temprana (aumento de la pérdida post-implantacional y disminución del número de fetos viables) en aproximadamente 21 veces el ABC_{libre} humana. Además, se encontró reducción en el peso ovárico en aproximadamente 17 veces el ABC_{libre} humana. No se encontraron efectos sobre la fertilidad femenina y el desarrollo embrionario temprano a 10 veces el ABC_{libre} humana. Por lo tanto, los hallazgos en ratas hembra tienen poca relevancia clínica (*ver sección* 'Fertilidad, embarazo y lactancia').

5.3.4 Genotoxicidad y carcinogenicidad

Finerenona no fue genotóxica.^{48 49 50}

En estudios de carcinogenicidad de 2 años, finerenona no mostró un potencial carcinogénico en ratas macho y hembras, así como en ratones hembra. En ratones macho, finerenona produjo un aumento del adenoma de células de Leydig en dosis que representan 26 veces el ABC_{libre} en humanos. Una dosis que representa 17 veces el ABC_{libre} en humanos no causó ningún tumor. Sobre la base de la sensibilidad conocida de los roedores para desarrollar estos tumores y el mecanismo basado en la farmacología a dosis supraterapéuticas, así como los márgenes de seguridad adecuados, el aumento de los tumores de células de Leydig en ratones macho no es clínicamente relevante.^{51 52}

5.3.5 Farmacología de seguridad^{53 54 55 56 57 58 59}

En los estudios de farmacología de seguridad que evaluaron la función nerviosa, respiratoria y cardiovascular, el único hallazgo fue un ligero acortamiento del intervalo PQ en perros a concentraciones plasmáticas libres de aproximadamente 6 veces la concentración terapéutica humana. Por tanto, no se espera relevancia clínica.

5.3.6 Toxicidad por dosis repetidas

En el estudio de 26 semanas en ratas, finerenona causó cambios leves en los electrolitos, así como cambios leves a moderados en las glándulas suprarrenales. Estos hallazgos están relacionados con el mecanismo de acción. Se observaron efectos adversos a una ABC_{libre} de aproximadamente 17 veces mayor que en humanos (peso corporal reducido). La dosis libre de hallazgos adversos proporcionó un margen de seguridad de al menos 6.⁴⁴

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

En los estudios de 4 y 13 semanas, las ratas mostraron cambios degenerativos leves en el riñón, así como cambios leves en la vejiga urinaria, que no se reprodujeron en el estudio crónico. La dosis alta con signos de toxicidad general también provocó cambios atróficos en los órganos genitales femeninos. Las ABC_{libre} en las mujeres a la dosis alta fue aproximadamente 21 veces la exposición humana. Por tanto, estos efectos tienen poca relevancia clínica.^{42 43}

En el estudio crónico en perros, finerenona provocó cambios leves en las glándulas suprarrenales, que se consideran relacionados con el mecanismo de acción. Además, se encontró una disminución en el peso y tamaño de la próstata a partir de una ABC_{libre} de 10 veces la exposición terapéutica humana máxima. Como no hubo hallazgos adicionales en el tracto genital masculino a la dosis alta que representa 60 veces la exposición humana máxima, este efecto tiene poca relevancia clínica.⁴⁷

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes¹

De acuerdo con lo aprobado en el registro

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Vida útil

De acuerdo con lo aprobado en el registro

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

De acuerdo con lo aprobado en el registro.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

De acuerdo con lo aprobado en el registro

6.6 Instrucciones de uso / manejo

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

7. LISTA DE REFERENCIAS

- 1 Exact Composition of the Drug Product Finerenone coated tablet: TRD 3.2.P.1.02
- 2 Description of the Drug Product Finerenone coated tablet: TRD 3.2.P.1.01
- 3 A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease (FIDELIO-DKD), Bayer AG; 2020, Study No. 16244, Report No. PH-39746.
- 4 Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy
- 5 Module 2.5 Clinical Overview
- 6 Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety
- 7 P.3.3.20#012728186, Reconstitution and Application of Formulations
- 8 Investigation of pharmacokinetics, safety and tolerability of BAY 94-8862 in male and female subjects with renal impairment and in age- and weight-matched healthy subjects following a single oral dose of 10 mg BAY 94-8862 IR tablet in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification, Bayer AG; 2012, Study No. 14509, Report No PH-36810.
- 9 Investigation of the pharmacokinetics, safety, and tolerability of finerenone (BAY 94-8862) in subjects with hepatic impairment (classified as Child Pugh A or B) and in age-, weight-, and gender matched healthy subjects following a single oral dose in a single center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification, Bayer AG; 2015, Study No. 14510, Report No. PH-38432.
- 10 Module 2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary
- 11 Exploratory physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling study to predict the pharmacokinetics and extent of interaction of finerenone as victim in combination with various CYP3A4 perpetrator substances in healthy volunteers, Report No. PH-41349.
- 12 Study to investigate the influence of age and gender on the pharmacokinetics of a single oral dose of a 10 mg BAY 94-8862 IR tablet in a randomized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison design in healthy male and female subjects, Bayer AG; 2011, Study No. 14508, Report No. PH-36801.
- 13 Population pharmacokinetic analysis of finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 16244 (FIDELIO-DKD), Report No. R-13179
- 14 Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of the MR antagonist finerenone in Phase IIb studies 16243 and 16816 (ARTS-DN Global and Japan), Bayer AG; 2015, Report No. R-9603.
- 15 Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, 2-fold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 500 mg erythromycin tid on the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of a single oral dose of 1.25 mg BAY 94-8862 in comparison to a single dose of 1.25 mg of BAY 94-8862 alone in healthy male subjects. Bayer AG; 2013, Study No. 14504, Report No. PH-37055.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

- 16 Non-blind, non-placebo-controlled study with 2 treatments in fixed sequence to investigate the effect of verapamil (240 mg controlled-release tablet) on the pharmacokinetics of a single dose of finerenone (5 mg) and to investigate the safety and tolerability of the combined administration in healthy male subjects. Bayer AG; 2016, Study No. 16910, Report No. PH-38891.
- 17 Module 2.6.6 Toxicology Written Summary
- 18 Module 2.4 Nonclinical Overview
- 19 Sternberg J. Prenatal development toxicity study in rats after administration by gavage, Bayer AG; 2014, Study No. T6082411, Report No. PH-37903
- 20 Sternberg J. Prenatal developmental toxicity study in rabbits after administration by gavage, Bayer AG; 2014, Study No. T5082410, Report No. PH-37904.
- 21 N Barraclough. BAY 94-8862: Oral (gavage) study of pre- and postnatal development in the rat, Covance Ltd, UK, Covance Study ID 8358205, Bayer Study No. T103803-5, Report No. R-13392
- 22 Langewische FW. Study of fertility and early embryonic development in rats after oral administration, Bayer AG; 2014, Study No. T1076747, Report No. PH-37923
- 23 Schwarz T. Finerenone: Secretion of Radioactivity into Milk of Lactating Rats after Single Intravenous Administration of [¹⁴C]BAY 94-8862, Bayer AG; 2019, Study No. I 5692-2, Report No. PH-40956.
- 24 Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, two-fold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 600 mg gemfibrozil twice-daily on the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of 10 mg finerenone in comparison to a single dose of 10 mg of finerenone alone in healthy male subjects, Bayer AG; 2016, Study No. 15112, Report No. PH-38930.
- 25 Interaction study to investigate the influence of a co-administration of a single dose of 10 mL Maalox and a 4-day pre- and co-treatment with omeprazole 40 mg OD, respectively, on the pharmacokinetics of a single dose of 10 mg BAY 94-8862 IR tablet in a threefold crossover, randomized, open-label design in healthy male subjects, Bayer AG; 2011, Study No. 14506, Report No. PH-36593.
- 26 Single-center, randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, two-fold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 20 mg OD finerenone on pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of 7.5 mg midazolam in comparison to a single dose of 7.5 mg midazolam alone in healthy male subjects, Bayer AG; 2017, Study No. 15111, Report No. PH-39782.
- 27 Randomized, open-label, non-placebo-controlled, threefold cross-over study to investigate the effect of a single dose of 20 mg finerenone given concomitantly or 3 hours before repaglinide on the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of 0.5 mg repaglinide in comparison to 0.5 mg repaglinide alone in healthy male subjects, Bayer AG; 2015, Study No. 16541, Report No. PH-38625.
- 28 Randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-fold cross-over study to investigate the effects of finerenone, administered as 20 mg IR tablets once-daily over 6 days, on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in healthy male subjects, Bayer AG; 2016, Study No. 14503, Report No. PH-38718.
- 29 Randomized, non-blind, non-placebo-controlled, 2-fold cross-over study with additional 1st period with fixed treatment to investigate the pharmacokinetic interaction between finerenone (20 mg once

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

- daily) and digoxin (0.375 mg once-daily) and to investigate the safety and tolerability of the combined administration in healthy male subjects, Bayer AG; 2016, Study No. 14505, Report No. PH-39189.
- 30 001 JD; A.Horvat-Broecker; 4.8 Undesirable effects; Kerendia; valid as per 27 Oct 2020
- 31 Module 2.6.2 Pharmacology Summary
- 32 Kolkhof, P., et al. Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside, Heart Failure, Handbook of Experimental Pharmacology 243, 2016
- 33 Agarwal, R., et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine, European Heart Journal, ehaa736, 2020.
- 34 Multiple-dose basic phase I dose escalation study, to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BAY 94-8862 after oral dosing of 10 mg BID, 20 mg BID or 40 mg OD over 10 days given as 10 mg IR-tablets in 12 healthy male subjects per dose step in a randomized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison design. Bayer AG. 2012. Study No. 13785, Report No. PH-36896
- 35 Study to investigate the effectiveness of different single oral doses of BAY 94-8862 on natriuresis after administration of 0.5 mg fludrocortisone (Astonin H) with 50 mg eplerenone (Inspra) as active control in healthy male subjects in a randomized, single-blind, placebo-controlled, combined 3-fold crossover, and parallel-group design. Bayer AG; 2011. Study No. 13786 (PoC), Report No. PH-36781
- 36 A randomized, double-blinded, double-dummy, 4-way crossover, placebo- and active-controlled Phase-I study to investigate the influence of single doses (20 and 80 mg) of finerenone on the QTc interval in healthy male and female subjects, Bayer AG: 2015, Study No. 15113, Report No. PH-38555.
- 37 Gerisch M. Finerenone: Biotransformation in Man. Bayer AG; 2018, Study No. KINM 110111-ELB, Report No. PH-39577
- 38 Study in healthy male subjects to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous solution of finerenone (dose escalation and group comparison, part 1) and to investigate the absolute bioavailability of an oral dose of 5 mg finerenone (BAY 94-8862) in comparison to an intravenous solution of finerenone (planned dose 1 mg) administered over 1 h (randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, 2-way crossover design, part 2), Bayer AG; 2015, Study No. 16535, Report No. PH-38789.
- 39 Relative bioavailability study to investigate the pharmacokinetic dose proportionality, safety and tolerability of single oral doses of finerenone 10 mg tablet in comparison to 20 mg tablet in the fasting condition and to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on the 20 mg tablet in healthy male subjects in a randomized, open-label, three-fold crossover design, Bayer AG; 2017, Study 16536, Report No. PH-39623.
- 40 Single center, randomized, open-label, 5-fold crossover study in healthy male subjects to investigate the pharmacokinetic dose proportionality of BAY 94-8862 given as 5 different single oral IR tablet doses (1.25, 2.5, 5.0, 7.5 and 10 mg), Bayer AG; 2013, Study No. 15481, Report No. PH-37391.
- 41 Schladt L. Repeated dose systemic toxicity study in CD-1 mice (13-weeks daily administration by gavage), Bayer AG; 2014, Study No. T100370-1, Report No. PH-37687

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)

- 42 Klaus AM. Repeated dose systemic toxicity study in Wistar rats (4-week daily administration by gavage followed by a 4-week recovery period), Bayer AG; 2010, Study No. T6078272, Report No. PH-36275.
- 43 Stark C, Wirnitzer U. BAY 94-8862: 1st revised final report of Report PH-36639 of 04 NOV 2011. Repeated dose toxicity study in Wistar rats with daily administration by gavage over a period of 13 weeks, Bayer AG; 2012, Study No. T0081579, Report No. PH-36695.
- 44 Schladt L. BAY 94-8862: repeated dose systemic toxicity study in Wistar rats (6-months daily administration by Gavage). Bayer AG, 2014, Study No. T9082784, Report No. PH-37792
- 45 Ruf J. Repeated dose systemic toxicity study in Beagle dogs (4-week daily administration by gavage with 2-week recovery period), Bayer AG; 2010, Study No. T6079677, Report No. PH-36393.
- 46 Ruf J. Repeated dose systemic toxicity study in Beagle dogs (13-week daily administration by gavage), Bayer AG; 2012, Study No. T6081467, Report No. PH-36687.
- 47 Ruf J. BAY 94-8862: repeated dose systemic toxicity study in Beagle dogs (39-weeks daily administration by Gavage), Bayer AG; 2014, Study No. T2083353, Report No. PH-37743.
- 48 Rotfuss A. Evaluation of BAY 94-8862 in a bacterial reverse mutation study using Salmonella Typhimurium (Ames test), Bayer AG; 2009, Report No. A44902.
- 49 Herbold B. BAY 94-8862. In vitro chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells, Bayer AG; 2009, Study No. T2078016, Report No. PH-35761
- 50 Herbold B. BAY 94-8862. Micronucleus test on the male mouse, Bayer AG; 2009, Study No. T2079330, Report No. PH-35767
- 51 Martin T. BAY 94-8862: 104-week oral (gavage) administration carcinogenicity study in the mouse, Covance Laboratories Ltd, England; 2020, Bayer Study No. T1022254-4, Report No. R-13339.
- 52 Martin T. BAY 94-8862: 104-week oral (gavage) administration carcinogenicity study in the rat, Covance Laboratories Ltd, England; 2020, Bayer Study No. T102253-3, Report No. R-13337.
- 53 Himmel H. Effect of a single oral administration of BAY 94-8862 on behavioral parameters, locomotor activity (open-field), and body temperature of rats, and determination of drug plasma concentrations in satellite animals, Bayer AG; 2009, Study No. T1079500, Report No. PH-35845.
- 54 Himmel, H. Effects of a single oral administration of BAY 94-8862 on the convulsive threshold dose of pentylenetetrazole in rats, Bayer AG; 2009, Study No. T2079501, Report No. PH-35773.
- 55 Himmel H, Stump V. Effects of a single oral administration of BAY 94-8862 on the convulsive threshold dose of pentylenetetrazole in rats, followed by determination of drug plasma concentrations, Bayer AG; 2009, Study No. T1079528, Report No. PH-36046.
- 56 Elger B. Effect of BAY 94-8862 on motor coordination of male rats following a single oral administration, Bayer AG; 2010, Study No. TOXT9079715, Report No. A45947.
- 57 Himmel H. Effects of BAY 94-8862 on the hERG K⁺ current in stably transfected HEK293 cells, Bayer AG; 2009, Study No. T0079536, Report No. PH-35775.
- 58 Himmel H, Influence of BAY 94-8862 on cardiovascular function and ECG in conscious, telemetered dogs after single oral administration, Bayer AG; 2009, Study No. T7078444, Report No. PH-35861.

Ref.: RF1573406/21

Reg.ISP.N° 26664/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KERENDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(FINERENONA)**

- 59 Beckmann R. Effect of BAY 94-8862 on respiratory function of conscious rats following a single oral administration, Bayer AG; 2010, Study No. TOXT8079741, Report No. A46292.
- 60 Länge R, Finerenone, Environmental Risk Assessment, Bayer AG; Aug 2020.
- 61 General Information - Nomenclature Finerenone micronized drug substance TRD 3.2.S.1.1.01
- 62 General Information - Structure Finerenone micronized drug substance TRD 3.2.S.1.2