

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

Kerendia 10 mg filmom obložene tablete

Kerendia 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kerendia 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg finerenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), vidjeti dio 4.4.

Kerendia 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg finerenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Kerendia 10 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, ovalno izdužena filmom obložena tableta duljine 10 mm i širine 5 mm, s oznakom "10" na jednoj strani i "FI" na drugoj strani tablete.

Kerendia 20 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalno izdužena filmom obložena tableta duljine 10 mm i širine 5 mm, s oznakom "20" na jednoj strani i "FI" na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Kerendia indiciran je za liječenje kronične bubrežne bolesti (s albuminurijom) povezane s dijabetesom tipa 2 u odraslih.

Za rezultate ispitivanja vezano uz bubrežne i kardiovaskularne događaje, vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena ciljna doza je 20 mg finerenona jedanput na dan. Maksimalna preporučena doza je 20 mg finerenona jedanput na dan.

Započinjanje liječenja

Za donošenje odluke o uvođenju liječenja finerenonom i za određivanje početne doze potrebno je odrediti razinu kalija u serumu i procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration*

rate, eGFR).

Ako je razina kalija u serumu $\leq 4,8$ mmol/l, liječenje finerenonom može se započeti. Upute za praćenje razine kalija u serumu vidjeti u nastavku pod "Nastavak liječenja".

Ako je razina kalija u serumu $> 4,8$ do $5,0$ mmol/l, može se razmotriti uvođenje liječenja finerenonom uz dodatno praćenje razine kalija u serumu tijekom prvih 4 tjedna, ovisno o karakteristikama bolesnika i razinama kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Ako je razina kalija u serumu $> 5,0$ mmol/l, liječenje finerenonom ne smije se započeti (vidjeti dio 4.4).

Preporučena početna doza finerenona temelji se na eGFR-u i prikazana je u tablici 1.

Tablica 1: Započinjanje liječenja finerenonom i preporučena doza

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Početna doza (jedanput na dan)
≥ 60	20 mg
≥ 25 do < 60	10 mg
< 25	ne preporučuje se

Nastavak liječenja

Razina kalija u serumu i eGFR moraju se ponovno izmjeriti 4 tjedna nakon uvođenja ili ponovnog započinjanja liječenja finerenonom ili povećanja doze (za donošenje odluke o nastavku liječenja finerenonom i prilagodbi doze finerenona vidjeti tablicu 2).

Nakon toga, razina kalija u serumu mora se periodično i prema potrebi ponovno izmjeriti, ovisno o karakteristikama bolesnika i razinama kalija u serumu.

Za više informacija vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Tablica 2: Nastavak liječenja finerenonom i prilagodba doze

		Trenutna doza finerenona (jedanput na dan)	
		10 mg	20 mg
Trenutna razina kalija u serumu (mmol/l)	$\leq 4,8$	Povećati na 20 mg finerenona jedanput na dan*	Zadržati 20 mg jedanput na dan
	$> 4,8$ do $5,5$	Zadržati 10 mg jedanput na dan	Zadržati 20 mg jedanput na dan
	$> 5,5$	Prekinuti primjenu finerenona. Razmotriti ponovno započinjanje dozom od 10 mg jedanput na dan kad razina kalija u serumu bude $\leq 5,0$ mmol/l.	Prekinuti primjenu finerenona. Ponovno započeti dozom od 10 mg jedanput na dan kad razina kalija u serumu bude $\leq 5,0$ mmol/l.

* zadržati dozu od 10 mg jedanput na dan ako se eGFR smanji za > 30 % u usporedbi s prethodnim mjerenjem

Propuštena doza

Propuštenu dozu bolesnik treba uzeti čim se sjeti, ali samo istog dana. Bolesnik ne smije uzeti 2 doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Započinjanje liječenja

U bolesnika u kojih je eGFR < 25 ml/min/1,73 m², liječenje finerenonom ne smije se započeti zbog ograničenih kliničkih podataka (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nastavak liječenja

U bolesnika u kojih je eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m², liječenje finerenonom može se nastaviti uz prilagodbu doze na temelju razine kalija u serumu. eGFR je potrebno izmjeriti 4 tjedna nakon započinjanja liječenja kako bi se odredilo može li se početna doza povećati na preporučenu dnevnu dozu od 20 mg (vidjeti

“Doziranje”, “Nastavak liječenja” i tablicu 2).

Radi ograničenih kliničkih podataka, liječenje finerenonom mora se prekinuti u bolesnika u kojih je došlo do progresije u završni stadij bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s

- teškim oštećenjem funkcije jetre:

Primjena finerenona se ne smije započeti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nema dostupnih podataka.

- umjerenim oštećenjem funkcije jetre:

Nije potrebna prilagodba početne doze. Potrebno je razmotriti dodatno praćenje razine kalija u serumu i prilagoditi praćenje sukladno karakteristikama bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

- blagim oštećenjem funkcije jetre:

Nije potrebna prilagodba početne doze.

Istodobna primjena lijekova

Ako bolesnici uzimaju finerenon istodobno s umjerenim ili slabim inhibitorima CYP3A4, nadomjescima kalija, trimetoprimom ili trimetoprimom/sulfametoksazolom, potrebno je razmotriti dodatno praćenje razine kalija u serumu i prilagodbu praćenja sukladno karakteristikama bolesnika (vidjeti dio 4.4). Odluke o liječenju finerenonom moraju se donijeti u skladu s uputama u tablici 2 (“Doziranje” i “Nastavak liječenja”). Kada bolesnici moraju uzimati trimetoprim ili trimetoprim/sulfametoksazol, može biti potreban privremeni prekid primjene finerenona. Za više informacija vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Tjelesna težina

Nije potrebna prilagodba doze na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost finerenona u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena

Tablete se mogu uzeti s čašom vode te uz hranu ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete se ne smiju uzimati s grejpom ili sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Drobljenje tableta

Za bolesnike koji tablete ne mogu progutati cijele, tablete lijeka Kerendia mogu se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašastom hranom, kao što je pire od jabuke, neposredno prije peroralne primjene (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5), npr.:
 - itrakonazolom
 - ketokonazolom
 - ritonavirom
 - nelfinavirom
 - kobicistatom
 - klaritromicinom
 - telitromicinom
 - nefazodonom
- Addisonova bolest

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperkalijemija

U bolesnika liječenih finerenonom uočena je hiperkalijemija (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici imaju povišen rizik za razvoj hiperkalijemije.

Faktori rizika obuhvaćaju nizak eGFR, povišenu razinu kalija u serumu i prethodne epizode hiperkalijemije. U tih se bolesnika mora razmotriti učestalije praćenje.

Započinjanje i nastavak liječenja (vidjeti dio 4.2)

Ako je razina kalija u serumu $> 5,0$ mmol/l, liječenje finerenonom ne smije se započeti. Ako je razina kalija u serumu $> 4,8$ do $5,0$ mmol/l, može se razmotriti započinjanje liječenja finerenonom uz dodatno praćenje razine kalija u serumu tijekom prvih 4 tjedna na temelju karakteristika bolesnika i razine kalija u serumu.

Ako je razina kalija u serumu $> 5,5$ mmol/l, liječenje finerenonom mora se prekinuti. Potrebno je slijediti nacionalne smjernice za zbrinjavanje hiperkalijemije.

Jednom kada je razina kalija u serumu $\leq 5,0$ mmol/l, liječenje finerenonom može se ponovno započeti u dozi od 10 mg jedanput na dan.

Praćenje

Razina kalija u serumu i eGFR moraju se ponovno izmjeriti u svih bolesnika 4 tjedna nakon uvođenja liječenja, ponovnog započinjanja liječenja ili povećanja doze finerenona. Nakon toga, razina kalija u serumu mora se utvrđivati periodično i prema potrebi na temelju karakteristika bolesnika i razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena lijekova

Rizik od hiperkalijemije može porasti i zbog istodobnog uzimanja lijekova koji mogu povisiti razinu kalija u serumu (vidjeti dio 4.5). Vidjeti također "Istodobna primjena tvari koje utječu na izloženost finerenonu".

Finerenon se ne smije davati istodobno s

- diureticima koji štede kalij (npr. amiloridom, triamterenom) i
- drugim antagonistima mineralokortikoidnih receptora, npr. eplerenonom, esakserenonom, spironolaktonom, kanrenenom.

Finerenon je potrebno primjenjivati uz oprez te pratiti razinu kalija u serumu kada se primjenjuje istodobno s

- nadomjescima kalija.
- trimetoprimom ili timetoprimom/sulfametoksazolom. Može biti potreban privremeni prekid primjene finerenona.

Oštećenje funkcije bubrega

Rizik od hiperkalijemije raste sa smanjenjem funkcije bubrega. Kontinuirano praćenje funkcije bubrega potrebno je provoditi u skladu sa standardnom praksom (vidjeti dio 4.2).

Započinjanje liječenja

Liječenje finerenonom ne smije se započeti u bolesnika u kojih je eGFR < 25 ml/min/1,73 m² jer su klinički podaci ograničeni (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nastavak liječenja

Radi ograničenih kliničkih podataka, liječenje finerenonom mora se prekinuti u bolesnika u kojih je došlo do progresije u završni stadij bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje funkcije jetre

Liječenje finerenonom ne smije se započeti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Primjena u tih bolesnika nije ispitivana (vidjeti dio 5.2), ali se očekuje značajno povećanje izloženosti finerenonu.

Kod primjene finerenona u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno dodatno praćenje zbog povećane izloženosti finerenonu. Mora se razmotriti dodatno praćenje razine kalija u serumu i prilagodba praćenja sukladno karakteristikama bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Zatajenje srca

Bolesnici s dijagnosticiranim zatajenjem srca i smanjenom ejekcijskom frakcijom kategorizirani u skupinu

II-IV prema *New York Heart Association* isključeni su iz kliničkih ispitivanja faze III (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena tvari koje utječu na izloženost finerenonu

Umjereni i slabi inhibitori CYP3A4

Tijekom istodobne primjene finerenona i umjerenih ili slabih inhibitora CYP3A4 potrebno je pratiti razinu kalija u serumu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Jaki i umjereni induktori CYP3A4

Finerenon se ne smije primjenjivati istodobno s jakim ili umjerenim induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Grejp

Tijekom liječenja finerenonom ne smiju se konzumirati grejp niti sok od grejpa (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Embriofetalna toksičnost

Finerenon se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako se nije pažljivo razmotrila korist liječenja za majku i rizik za fetus. Ako žena zatrudni tijekom uzimanja finerenona, mora je se informirati o potencijalnim rizicima za fetus.

Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja finerenonom.

Ženama se mora savjetovati da ne doje tijekom liječenja finerenonom.

Za više informacija vidjeti dijelove 4.6 i 5.3.

Informacije o pomoćnim tvarima

Lijek Kerendia sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Lijek Kerendia sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Finerenon se eliminira gotovo isključivo putem oksidativnog metabolizma posredovanog citokromom P450 (CYP) (uglavnom putem CYP3A4 [90 %] uz mali doprinos CYP2C8 [10 %]).

Kontraindicirana istodobna primjena

Jaki inhibitori CYP3A4

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Kerendia i itrakonazola, klaritromicina i drugih jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazola, ritonavira, nelfinavira, kobicistata, telitromicina ili nefazodona) (vidjeti dio 4.3), jer se očekuje značajno povećanje izloženosti finerenonu.

Istodobna primjena se ne preporučuje

Jaki i umjereni induktori CYP3A4

Lijek Kerendia ne smije se primjenjivati istodobno s rifampicinom i drugim jakim induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, gospinom travom) ili efavirenzom i drugim umjerenim induktorima CYP3A4. Očekuje se da ti jaki induktori CYP3A4 značajno smanjuju koncentraciju finerenona u plazmi te time smanjuju terapijski učinak (vidjeti dio 4.4).

Određeni lijekovi koji povećavaju razinu kalija u serumu

Lijek Kerendia ne smije se primjenjivati istodobno s diureticima koji štede kalij (npr. amiloridom, triamterenom) i drugim antagonistima mineralokortikoidnih receptora (npr. eplerenonom, esakserenonom, spironolaktonom, kanrenonom). Očekuje se da ti lijekovi povećavaju rizik od hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4).

Grejp

Tijekom liječenja finerenonom ne smiju se konzumirati grejp niti sok od grejpa, jer se očekuje da povećava koncentracije finerenona u plazmi uslijed inhibicije CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena uz oprez

Umjereni inhibitori CYP3A4

U kliničkom ispitivanju, istodobna primjena eritromicina (500 mg triput na dan) dovela je do povećanja AUC finerenona od 3,5 puta i C_{max} od 1,9 puta. U drugom je kliničkom ispitivanju, verapamil (tableta s kontroliranim oslobađanjem od 240 mg jedanput na dan) doveo je do povećanja AUC i C_{max} finerenona za 2,7, odnosno 2,2 puta.

Razina kalija u serumu se može povećati i stoga se preporučuje njeno praćenje, naročito tijekom započinjanja ili promjena doziranja finerenona ili inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Slabi inhibitori CYP3A4

Simulacije u fiziološki zasnovanim farmakokinetičkim modelima (engl. *physiologically based pharmacokinetic modelling and simulation*, PBPK) ukazuju da fluvoksamin (100 mg dvaput na dan) povećava AUC (1,6 puta) i C_{max} (1,4 puta) finerenona.

Moguće je povećanje razine kalija u serumu i stoga se preporučuje njeno praćenje, naročito tijekom započinjanja ili promjena doziranja finerenona ili inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Određeni lijekovi koji povećavaju razinu kalija u serumu (vidjeti dio 4.4)

Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Kerendia s nadomjescima kalija i trimetoprimom ili trimetoprimom/sulfametoksazolom povećati rizik od hiperkalijemije. Potrebno je praćenje razine kalija u serumu.

Tijekom liječenja trimetoprimom ili trimetoprimom/sulfametoksazolom može biti potreban privremeni prekid primjene lijeka Kerendia.

Antihipertenzivni lijekovi

Rizik od nastanka hipotenzije povećava se s istodobnom primjenom više drugih antihipertenzivnih lijekova. U ovih bolesnika preporučuje se praćenje krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja finerenonom (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni finerenona u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Lijek Kerendia se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje finerenonom. Ako žena zatrudni za vrijeme uzimanja finerenona, mora je se informirati o mogućim rizicima za fetus (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se finerenon/metaboliti u majčino mlijeko.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci dobiveni ispitivanjem na životinjama pokazuju da se finerenon i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Mladunčad štakora izložena ovim putem imala je nuspojave (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Kerendia uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Nema podataka o utjecaju finerenona na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenu plodnost ženki pri izloženostima koje se smatraju znatno većima od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na mali klinički značaj (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Kerendia ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava tijekom liječenja finerenonom bila je hiperkalijemija (14,0 %). Vidjeti "Opis odabranih nuspojava, *Hiperkalijemija*" u nastavku i dio 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene finerenona u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (KBB) i dijabetesom tipa 2 (DT2) procijenjena je u 2 pivotalna ispitivanja faze III, FIDELIO-DKD (engl. *diabetic kidney disease*, dijabetička bolest bubrega) i FIGARO-DKD. U ispitivanju FIDELIO-DKD 2827 bolesnika dobivalo je finerenon (10 ili 20 mg jedanput na dan) uz srednju vrijednost trajanja liječenja od 2,2 godine. U ispitivanju FIGARO-DKD 3683 bolesnika dobivalo je finerenon (10 ili 20 mg jedanput na dan) uz srednju vrijednost trajanja liječenja od 2,9 godina.

Uočene nuspojave navedene su u tablici 3. Razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prikazu učestalosti.

Nuspojave su grupirane prema svojoj učestalosti i poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalosti su definirane na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkalijemija	hiponatrijemija hiperuricemija	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež	
Pretrage		smanjena brzina glomerularne filtracije	smanjena razina hemoglobina

Opis odabranih nuspojava

Hiperkalijemija

U združenim podacima iz ispitivanja FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD, događaj hiperkalijemije prijavljen je u 14,0 % bolesnika liječenih finerenonom u usporedbi sa 6,9 % bolesnika koji su dobivali placebo. U prvih mjesec dana liječenja finerenonom uočeno je povećanje srednje vrijednosti kalija u serumu od 0,17 mmol/l u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s vrijednostima u skupini koja je dobivala placebo i otada su vrijednosti ostale stabilne. Hiperkalijemija je u većini slučajeva bila blaga do umjerena te se povukla u bolesnika liječenih finerenonom.

Ozbiljan događaj hiperkalijemije prijavljen je češće za finerenon (1,1 %) nego za placebo (0,2 %). Koncentracije kalija u serumu $> 5,5$ mmol/l i $> 6,0$ mmol/l prijavljene su u 16,8 % i 3,3 % bolesnika liječenih finerenonom te u 7,4 % odnosno 1,2 % bolesnika koji su dobivali placebo.

Hiperkalijemija je dovela do trajnog prekida liječenja u 1,7 % bolesnika koji su dobivali finerenon naspram

0,6 % bolesnika u skupini koja je dobivala placebo. Hospitalizacija zbog hiperkalijemije bila je potrebna u 0,9 % bolesnika u skupini koja je dobivala finerenon, naspram 0,2 % bolesnika u skupini koja je dobivala placebo.

Za specifične preporuke pogledati dijelove 4.2 i 4.4.

Hipotenzija

U združenim podacima iz ispitivanja FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD, događaj hipotenzije prijavljen je u 4,6 % bolesnika liječenih finerenonom u usporedbi s 3,0 % bolesnika koji su dobivali placebo. U 3 bolesnika (< 0,1 %) je liječenje finerenonom trajno prekinuto zbog hipotenzije. Hospitalizacija zbog hipotenzije bila je ista u skupini koja je dobivala finerenon ili placebo (< 0,1%).

Hipotenzija je u većini slučajeva bila blaga ili umjerena te se povukla u bolesnika liječenih finerenonom. Srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka smanjila se za 2-4 mm Hg, a srednja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka za 1-2 mm Hg u prvom mjesecu liječenja i otada su vrijednosti ostale stabilne.

Hiperuricemija

U združenim podacima iz ispitivanja FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD, događaj hiperuricemije je prijavljen u 5,1 % bolesnika liječenih finerenonom u usporedbi s 3,9 % bolesnika koji su dobivali placebo. Ti događaji nisu bili ozbiljni i nisu rezultirali trajnim prekidom liječenja u bolesnika koji su primali finerenon. Do 16. mjeseca uočeno je povećanje srednje vrijednosti mokraćne kiseline u serumu od 0,3 mg/dl u odnosu na početnu vrijednost u skupini koja je dobivala finerenon u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo, a ta se vrijednost s vremenom smanjivala. Nije uočena razlika u prijavljenim događajima gihta (3,0%) između skupine koja je dobivala finerenon i skupine koja je dobivala placebo.

Smanjena brzina glomerularne filtracije (engl. glomerular filtration rate, GFR)

U združenim podacima iz ispitivanja FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD, događaj smanjenja GFR-a prijavljen je u 5,3 % bolesnika liječenih finerenonom, u usporedbi s 4,2 % bolesnika koji su dobivali placebo. Broj događaja smanjenja GFR-a koji su doveli do trajnog prekida liječenja bio je isti u skupini koja je dobivala finerenon ili placebo (0,2 %). Hospitalizacija zbog smanjenog GFR-a bila je ista u bolesnika u skupini koja je dobivala finerenon ili placebo (< 0,1 %). Smanjenje GFR-a je u većini slučajeva bilo blago ili umjereno te se povuklo u bolesnika liječenih finerenonom. U bolesnika koji su dobivali finerenon, došlo je do početnog smanjenja eGFR-a (srednja vrijednost 2 ml/min/1,73 m²) koje je s vremenom nestalo u usporedbi s placeboom. Čini se da je to smanjenje reverzibilno uz nastavak liječenja.

Smanjenje razine hemoglobina

U združenim podacima iz ispitivanja FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD, finerenon je bio povezan s placebo-korigiranim apsolutnim smanjenjem srednje vrijednosti hemoglobina od 0,15 g/dl i srednje vrijednosti hematokrita od 0,5 % nakon 4 mjeseca liječenja. Pojava anemije je bila usporediva u bolesnika liječenih finerenonom (6,5 %) u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali placebo (6,1 %). Učestalost ozbiljnih događaja anemije bila je niska i u bolesnika liječenih finerenonom i u bolesnika koji su dobivali placebo (0,5 %). Promjene u razinama hemoglobina i hematokrita bile su prolazne i nakon otprilike 24-32 mjeseca su dosegle razine usporedive s onima uočanim u skupini koja je dobivala placebo.

Prijavlivanje sumnji na neželjene efekte

Prijavlivanje sumnje na neželjene efekte lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Očekuje se da je hiperkalijemija najvjerojatnija manifestacija predoziranja. Ako nastane hiperkalijemija, potrebno je započeti standardno liječenje.

Učinkovito uklanjanje finerenona hemodijalizom nije vjerojatno budući da je frakcija finerenona vezanog na proteine plazme otprilike 90 %.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: diuretici, antagonisti aldosterona, ATK oznaka: C03DA05

Mehanizam djelovanja

Finerenon je nesteroidni, selektivni antagonist mineralokortikoidnog receptora (MR) koji se aktivira aldosteronom i kortizolom i regulira transkripciju gena. Njegovo vezanje na MR stvara specifičan kompleks receptora i liganda koji blokira dovođenje transkripcijskih koaktivatora uključenih u ekspresiju proupalnih i profibrotskih medijatora.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim, multicentričnim ispitivanjima faze III, u odraslih bolesnika s KBB-om i DT2, u bolesnika randomiziranih na primanje finerenona, relativno smanjenje omjera albumina i kreatinina u urinu (engl. *urinary albumin/creatinine ratio*, UACR) korigirano za placebo iznosilo je 31 % odnosno 32 % u 4. mjesecu liječenja, a UACR je ostao snižen tijekom oba ispitivanja.

U ispitivanju ARTS-DN, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze IIb, u odraslih bolesnika s KBB-om i DT2, relativno smanjenje UACR-a korigirano za placebo 90. dan iznosilo je 25 % i 38 % u bolesnika liječenih finerenonom u dozi od 10 mg, odnosno 20 mg jedanput na dan.

Elektrofiziologija srca

Posebno ispitivanje QT intervala u 57 zdravih sudionika pokazalo je da finerenon ne utječe na repolarizaciju srca. Nije bilo znakova učinka finerenona na produljenje QT/QTc intervala nakon jednokratnih doza od 20 mg (terapijska doza) niti od 80 mg (supraterapijska doza).

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanjima FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD ispitivan je utjecaj finerenona na bubrežne i kardiovaskularne (KV) ishode u odraslih bolesnika s KBB-om i DT2 u usporedbi s placebom. Bolesnici su morali primiti standardno liječenje, uključujući maksimalnu podnošljivu označenu dozu inhibitora angiotenzin-konvertaze (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACEi) ili blokatora angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blocker*, ARB). Bolesnici s dijagnosticiranim zatajenjem srca i smanjenom ejekcijskom frakcijom kategorizirani u skupinu II-IV prema *New York Heart Association* (NYHA) bili su isključeni zbog razine preporuke 1A za terapiju s MRA.

U ispitivanju FIDELIO-DKD bolesnici su uključivani na temelju dokaza o perzistentnoj albuminuriji (> 30 mg/g do 5000 mg/g), eGFR-a od 25 do 75 ml/min/1,73 m² i razine kalija u serumu ≤ 4,8 mmol/l pri probiru.

Primarna mjera ishoda bila je kompozitna i sastojala se od vremena do prve pojave zatajenja bubrega (definirano kao kronična dijaliza ili transplantacija bubrega ili trajno smanjenje eGFR-a na < 15 ml/min/1,73 m² tijekom najmanje 4 tjedna), stalnog smanjenja eGFR-a za 40 % ili više od početne vrijednosti tijekom najmanje 4 tjedna ili smrti uzrokovane bolešću bubrega.

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je kompozitna i sastojala se od vremena do prve pojave KV smrti, infarkta miokarda (IM) bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog zatajenja srca.

Ukupno 5674 bolesnika bilo je randomizirano na finerenon (N = 2833) ili placebo (N = 2841) te uključeno u analize. Medijan trajanja praćenja bio je 2,6 godina. Doza finerenona ili placeba se tijekom ispitivanja mogla prilagođavati na dozu od 10 mg i 20 mg jedanput na dan, uglavnom na temelju koncentracije kalija u serumu. U 24. mjesecu, od svih ispitanika liječenih finerenonom 67 % ih je bilo liječeno dozom od 20

mg jedanput na dan, 30 % dozom od 10 mg jedanput na dan, a 3 % njih je prekinulo liječenje. Nakon završetka ispitivanja, prikupljeni su podaci o vitalnom statusu za 99,7 % bolesnika. Ispitivana populacija sastojala se od 63 % bijelaca, 25 % bolesnika azijskog porijekla i 5 % pripadnika crne rase. Srednja dob pri uključenju bila je 66 godina, a 70 % bolesnika bili su muškarci. Na početku ispitivanja srednja vrijednost eGFRa bila je 44,3 ml/min/1,73 m², pri čemu je 55 % bolesnika imalo eGFR < 45 ml/min/1,73 m², medijan UACR-a iznosio je 852 mg/g, a medijan HbA1c bio je 7,7 %, 46 % bolesnika imalo je u anamnezi aterosklerotsku KV bolest, 30 % njih imalo je u anamnezi bolest koronarnih arterija, 8 % njih imalo je u anamnezi zatajenje srca, dok je srednja vrijednost krvnog tlaka iznosila 138/76 mm Hg. Srednja vrijednost trajanja DT2 na početku ispitivanja bila je 16,6 godina, a dijabetička retinopatija u povijesti bolesti i dijabetička neuropatija prijavljene su u 47 %, odnosno 26 % bolesnika. Na početku ispitivanja gotovo svi bolesnici dobivali su ACEi (34 %) ili ARB (66 %), a 97 % bolesnika primjenjivalo je jedan ili više antidijabetika (inzulin [64 %], bigvanide [44 %], agoniste receptora za glukagonu sličan peptid-1 [engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1] [7 %], inhibitore suprijenosnika natrija i glukoze 2 [engl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2][5 %]). Ostali najčešće primjenjivani lijekovi na početku ispitivanja bili su statini (74 %) i blokatori kalcijevih kanala (63 %).

Statistički značajna razlika u korist finerenona prikazana je za primarnu kompozitnu mjeru ishoda i ključnu sekundarnu kompozitnu mjeru ishoda (vidjeti sliku 1/tablicu 4 u nastavku). Učinak liječenja prema mjeri primarnog ishoda i ključnoj mjeri sekundarnog ishoda bio je općenito sličan u svim podskupinama, uključujući podskupine prema regiji, eGFR-u, UACR-u, sistoličkom krvnom tlaku (SKT) i vrijednostima HbA1c na početku ispitivanja.

U ispitivanje FIGARO-DKD bolesnici su uključivani na temelju dokaza o perzistentnoj albuminuriji uz UACR ≥ 30 mg/g do < 300 mg/g te eGFR od 25 do 90 ml/min/1,73 m² ili uz UACR ≥ 300 mg/g te eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² pri probiru. Bolesnici su morali imati razinu kalija u serumu ≤ 4,8 mmol/l pri probiru.

Primarna mjera ishoda bila je kompozitna i sastojala se od vremena do prve pojave KV smrti, IM-a bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog zatajenja srca.

Sekundarna mjera ishoda bila je kompozitna i sastojala se od vremena do zatajenja bubrega, stalnog smanjenja eGFR-a za 40 % ili više od početne vrijednosti tijekom najmanje 4 tjedna ili smrti uzrokovane bolešću bubrega.

Ukupno je 7352 bolesnika bilo randomizirano za primanje finerenona (N = 3686) ili placeba (N = 3666) i potom uključeno u analize. Medijan praćenja bio je 3,4 godine. Doza finerenona ili placeba se tijekom ispitivanja mogla prilagođavati na dozu od 10 mg i 20 mg jedanput na dan, uglavnom na temelju koncentracije kalija u serumu. U 24. mjesecu, od svih ispitanika liječenih finerenonom, 82 % ih je bilo liječeno dozom od 20 mg jedanput na dan, 15 % dozom od 10 mg jedanput na dan, a 3 % ih je prekinulo liječenje. Nakon završetka ispitivanja, prikupljeni su podaci o vitalnom statusu za 99,8 % bolesnika. Ispitivana populacija sastojala se od 72 % bijelaca, 20 % bolesnika azijskog porijekla i 4 % pripadnika crne rase. Srednja vrijednost dobi pri uključenju bila je 64 godine, a 69 % bolesnika bili su muškarci. Na početku ispitivanja srednja vrijednost eGFR-a bila je 67,8 ml/min/1,73 m², pri čemu je 62 % bolesnika imalo eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², medijan UACR-a iznosio je 308 mg/g, a srednja vrijednost HbA1c bila je 7,7 %; 45 % bolesnika imalo je u anamnezi aterosklerotsku KV bolest, 8 % njih imalo je u anamnezi zatajenje srca, dok je srednja vrijednost krvnog tlaka iznosila 136/77 mm Hg. Srednja vrijednost trajanja DT2 na početku ispitivanja bila je 14,5 godina, a dijabetička retinopatija u povijesti bolesti i dijabetička neuropatija prijavljene su u 31 %, odnosno 28 % bolesnika.

Na početku ispitivanja gotovo svi bolesnici dobivali su ACEi (43 %) ili ARB (57 %), a 98 % bolesnika primjenjivalo je jedan ili više antidijabetika (inzulin [54 %], bigvanide [69 %], agoniste GLP-1 receptora [7 %], inhibitore SGLT2 [8 %]). Ostali najčešće primjenjivani lijekovi na početku ispitivanja bili su statini (71 %).

Statistički značajna razlika u korist finerenona pokazala se za kardiovaskularnu primarnu kompozitnu mjeru ishoda (vidjeti sliku 2 / tablicu 5 u nastavku). Učinak liječenja prema primarnoj mjeri ishoda bio je sličan u svim podskupinama, uključujući podskupine prema regiji, eGFR-u, UACR-u, SKT-u i vrijednostima HbA1c na početku ispitivanja.

Niža stopa incidencije kompozitne sekundarne mjere ishoda koja je obuhvaćala zatajenje bubrega, stalno smanjenje eGFR-a od 40% ili više ili smrti uzrokovane bolešću bubrega uočena je u skupini koja je primala finerenon, u usporedbi sa skupinom koja primala placebo, međutim, ta razlika nije postigla statističku značajnost (vidjeti tablicu 5 u nastavku). Učinak liječenja na bubrežnu sekundarnu kompozitnu mjeru ishoda bio je konzistentan u svim podskupinama eGFR-a na početku liječenja, ali je kod podskupine bolesnika s UACR-om < 300 mg/g HR bio 1,16 (95% CI 0,91; 1,47), a kod podskupine bolesnika s UACR-om ≥ 300 mg/g HR je bio 0,74 (95% CI 0,62; 0,90). Prethodno određeno vrijeme do događaja kao dodatna sekundarna mjera ishoda uključeno je u tablicu 5.

Tablica 4: Analiza vremena do događaja kao primarne i sekundarne mjere ishoda (i njihovih pojedinih

komponenti) u ispitivanju faze III FIDELIO-DKD

Kerendia* (N = 2833)	Placebo (N = 2841)		Učinak liječenja		
	N (%)	Događaji/ 100 b-g	N (%)	Događaji/ 100 b-g	HR (95% CI)
Primarna bubrežna kompozitna mjera ishoda i njene komponente					
kompozit zatajenja bubrega, stalnog pada eGFR-a \geq 40% ili smrti uzrokovane bolešću bubrega	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
zatajenje bubrega	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
stalan pad eGFR-a \geq 40%	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
smrt uzrokovana bolešću bubrega	2 (< 0,1)	-	2 (< 0,1)	-	-
Ključna sekundarna KV kompozitna mjera ishoda i njene komponente					
Kompozit KV smrti, IM-a bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog zatajenja srca	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
KV smrt	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
IM bez smrtnog ishoda	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
moždani udar bez smrtnog ishoda	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
hospitalizacija zbog zatajenja srca	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)
Sekundarna mjera ishoda djelotvornosti					
smrtnost bez obzira na uzrok	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07)**
hospitalizacija bez obzira na uzrok	1263 (44,6)	22,56	1321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02)**
kompozit zatajenja bubrega, stalnog pada eGFR-a \geq 57% ili smrti uzrokovane bolešću bubrega	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90)**

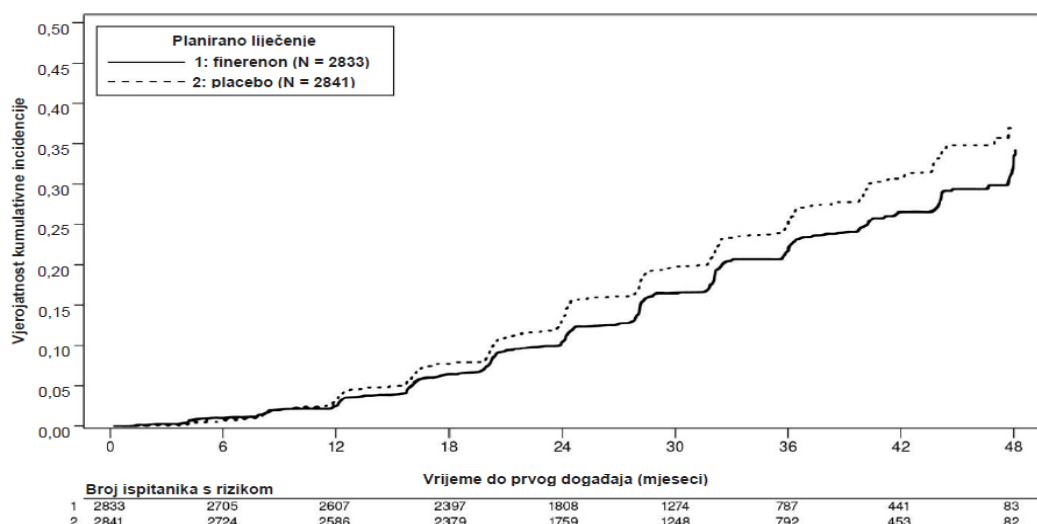
* Liječenje dozom od 10 ili 20 mg jedanput na dan uz maksimalne podnošljive odobrene doze ACEi-a ili ARB-a.

** p= nije statistički značajno nakon prilagodbe za višestrukost CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

HR: omjer hazarda (engl. *hazard ratio*)

b-g: bolesnik-godina

Slika 1: Vrijeme do prve pojave zatajenja bubrega, stalnog smanjenja eGF-a \geq 40 % od početne vrijednosti ili smrti uzrokovane bolešću bubrega u ispitivanju FIDELIO-DKD



Tablica 5: Analiza vremena do događaja kao primarne i sekundarne mjere ishoda (i njihovih pojedinih komponenti) u ispitivanju faze III FIGARO-DKD

Kerendia* (N = 3686)	Događaji		Placebo (N = 3666)		Učinak liječenja HR (95% CI) p =
	N (%)	Događaji / 100 b-g	N (%)	Događaji / 100 b-g	
Primarna KV kompozitna mjera ishoda i njene komponente					
kompozit KV smrti, IM-a bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog zatajenja srca	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76; 0,98) p = 0,0264
KV smrt	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74; 1,09)
IM bez smrtnog ishoda	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76; 1,31)
moždani udar bez smrtnog ishoda	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74; 1,26)
hospitalizacija zbog zatajenja srca	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56; 0,90)
Sekundarna bubrežna kompozitna mjera ishoda i njene komponente					
kompozit zatajenja bubrega, stalnog pada eGFR-a \geq 40% ili smrti uzrokovane bolešću bubrega	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76; 1,01) p = 0,0689 **
zatajenje bubrega	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49; 1,05)
stalan pad eGFR-a \geq 40%	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75; > 1,00)
smrt uzrokovana bolešću bubrega	0	-	2 (< 0,1)	-	-

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti

smrtnost bez obzira na uzrok	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77; 1,04) **
hospitalizacija bez obzira na uzrok	1573 (42,7)	16,91	1605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90; 1,04) **
kompozit zatajenja bubrega, stalnog pada eGFR-a \geq 57% ili smrti uzrokovane bolešću bubrega	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60; 0,99) **

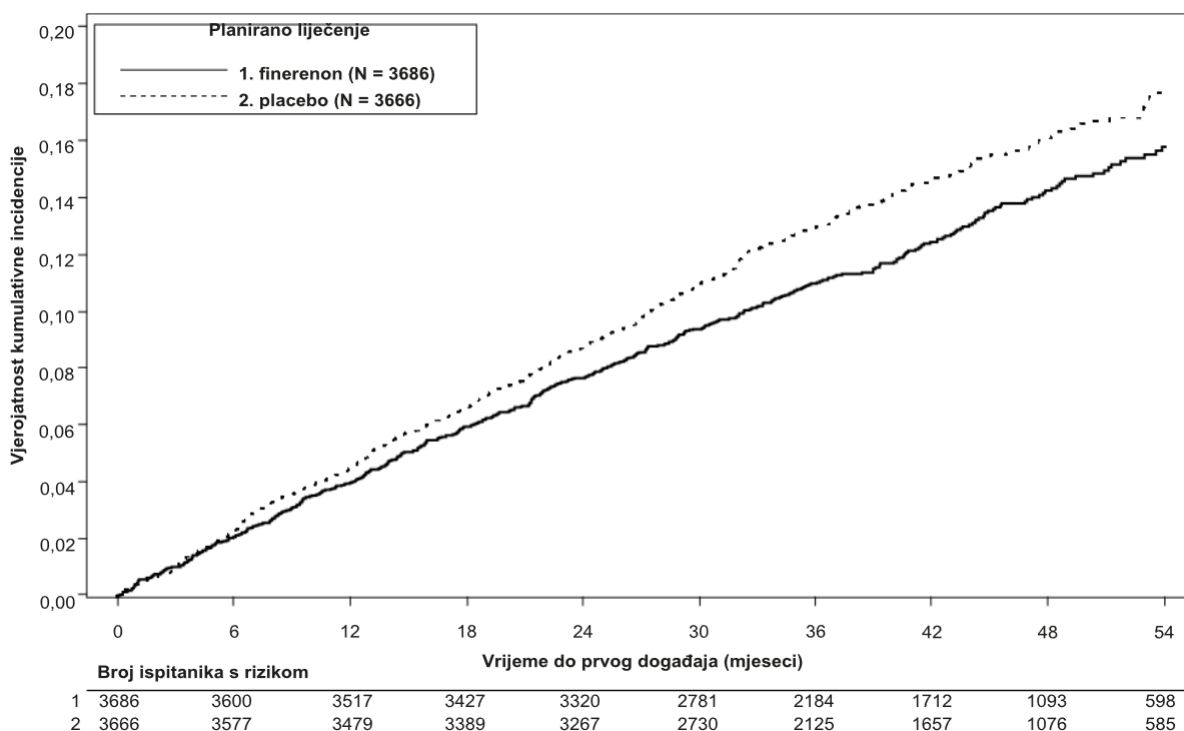
* Liječenje dozom od 10 ili 20 mg jedanput na dan uz maksimalne podnošljive označene doze ACEi-a ili ARB-a.

** nije statistički značajno nakon prilagodbe za višestrukost CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

HR: omjer hazarda (engl. *hazard ratio*)

b-g: bolesnik-godina

Slika 2: Vrijeme do prve pojave KV smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog zatajenja srca u ispitivanju FIGARO-DKD



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kerendia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kronične bolesti bubrega (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Finerenon se gotovo potpuno apsorbira nakon peroralne primjene. Apsorpcija je brza s maksimalnom koncentracijom u plazmi (C_{max}) koja se postiže između 0,5 i 1,25 sati nakon uzimanja tablete natašte. Apsolutna bioraspodivnost finerenona iznosi 43,5 % zbog metabolizma prvog prolaska kroz probavni sustav i jetru. Finerenon je supstrat efluksnog prijenosnika P-glikoproteina *in vitro*, što se ipak ne smatra značajnim za njegovu apsorpciju *in vivo* zbog visoke permeabilnosti za finerenon.

Učinak hrane

Unos punomasne, visokokalorične hrane povećao je AUC finerenona za 21 %, smanjio C_{max} za 19 % i produljio vrijeme do postizanja C_{max} na 2,5 sati. S obzirom da se to ne smatra klinički značajnim, finerenon se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Volumen distribucije finerenona u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi 52,6 l. Vežanje finerenona za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* iznosi 91,7 %, s tim da je albumin u serumu glavni protein na koji se veže.

Biotransformacija

Približno je 90 % metabolizma finerenona posredovano enzimom CYP3A4, a 10 % enzimom CYP2C8. U plazmi su pronađena četiri glavna metabolita. Svi su metaboliti farmakološki inaktivni.

Eliminacija

Eliminacija finerenona iz plazme je brza s poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od oko 2 do 3 sata. Sistemski klirens finerenona iz krvi iznosi otprilike 25 l/h. Otprilike 80 % primijenjene doze bilo je izlučeno putem urina, a otprilike 20 % doze bilo je izlučeno putem fecesa. Izlučivanje je gotovo isključivo u obliku metabolita, dok izlučivanje nepromijenjenog finerenona predstavlja neznatan put (< 1 % doze u urinu zbog glomerularne filtracije, < 0,2 % u fecesu).

Linearnost

Farmakokinetika finerenona linearna je u ispitivanom rasponu doza od 1,25 do 80 mg, pri čemu je odgovarajući broj tableta primijenjen u jednoj dozi.

Posebne populacije

Starije osobe

Od 2827 bolesnika koji su dobivali finerenon u ispitivanju FIDELIO-DKD, 58 % bolesnika imalo je 65 i više godina, a 15 % ih je imalo 75 i više godina. Od 3683 bolesnika koji su dobivali finerenon u ispitivanju FIGARO-DKD, 52 % bolesnika imalo je 65 i više godina, a 13 % ih je imalo 75 i više godina.

Općenito, ni u jednom od ispitivanja nisu uočene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između ovih bolesnika i mlađih bolesnika.

U ispitivanju faze I (N = 48), koncentracije finerenona u plazmi u starijih zdravih ispitanika (≥ 65 godina) bile su veće od onih u mlađih zdravih ispitanika (≤ 45 godina), pri čemu su srednje vrijednosti AUC i C_{max} bile 34 % i 51 % veće u starijih (vidjeti dio 4.2).

Analizama populacijske farmakokinetike nije ustanovljeno da je dob kovarijata za AUC ili C_{max} finerenona.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina [CL_{CR}] 60 do < 90 ml/min) nije utjecalo na AUC i C_{max} finerenona.

U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega ($CL_{CR} \geq 90$ ml/min), učinak umjerenog (CL_{CR} 30 do < 60 ml/min) i teškog ($CL_{CR} < 30$ ml/min) oštećenja funkcije bubrega na AUC finerenona bio je sličan uz povećanja od 34-36 %. Umjereni ili teško oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na C_{max} (vidjeti dio 4.2).

Zbog visokog stupnja vežanja na proteine plazme, ne očekuje se uklanjanje finerenona dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Nije bilo promjene u izloženosti finerenonu u bolesnika s cirozom i blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s cirozom i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, AUC ukupnog i nevezanog finerenona bio je povećan za 38 %, odnosno 55 %, dok promjena C_{max} nije uočena u usporedbi sa zdravim kontrolnim sudionicima (vidjeti dio 4.2).

Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Tjelesna težina

Analizama populacijske farmakokinetike ustanovljeno je da je tjelesna težina kovarijata za C_{max} finerenona. Procijenjeno je da je C_{max} ispitanika tjelesne težine od 50 kg 38 % do 51 % veći nego u ispitanika tjelesne težine od 100 kg. Prilagodba doze na temelju tjelesne težine nije opravdana (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Odnos koncentracije i učinka na UACR tijekom vremena opisan je modelom maksimalnog učinka, što

ukazuje na saturaciju pri visokim izloženostima. Modelom predviđeno vrijeme do postizanja potpunog učinka lijeka (99-%) na UACR u stanju dinamičke ravnoteže iznosilo je 138 dana. Farmakokinetički (PK) poluvijek iznosio je 2-3 sata, a PK u stanju dinamičke ravnoteže postignut je nakon 2 dana, što ukazuje na neizravan i odgođen učinak na farmakodinamičke odgovore.

Klinička ispitivanja interakcija lijekova koje nisu relevantne

Istodobna primjena gemfibrozila (600 mg dvaput na dan), jakog inhibitora enzima CYP2C8, povećala je srednju vrijednost AUC i C_{max} finerenona 1,1 puta, odnosno 1,2 puta. To se ne smatra klinički značajnim.

Prethodno i istodobno liječenje inhibitorom protonske pumpe omeprazolom (40 mg jedanput na dan) nije imalo učinak na srednju vrijednost AUC i srednju vrijednost C_{max} finerenona.

Istodobna primjena antacida aluminijevog hidroksida i magnezijevog hidroksida (70 mVal) nije imala učinak na srednju vrijednost AUC finerenona, a smanjila je srednju vrijednost C_{max} za 19 %. To se ne smatra klinički značajnim.

Režim višekratnih doza finerenona od 20 mg primjenjivanog jedanput na dan tijekom 10 dana *in vivo* nije imao značajan učinak na AUC ispitivanog supstrata za CYP3A4 midazolama. Stoga se može isključiti klinički značajna inhibicija ili indukcija CYP3A4 finerenonom.

Jednokratna doza od 20 mg finerenona također nije imala klinički značajan učinak na AUC i C_{max} ispitivanog supstrata za CYP2C8 repaglinida. Finerenon ne inhibira CYP2C8.

Izostanak međusobnih farmakokinetičkih interakcija dokazan je za finerenon i supstrat enzima CYP2C9 varfarin te za finerenon i supstrat P-gp-a digoksin.

Višekratne doze od 40 mg finerenona jedanput na dan nisu imale klinički značajan učinak na AUC i C_{max} rosuvastatina, koji je supstrat proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) i polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, fototoksičnosti, kancerogenog potencijala te plodnosti mužjaka i ženki.

Toksičnost ponovljenih doza

U pasa je otkriveno smanjenje težine i veličine prostate uz $AUC_{nevezani}$ približno 10 do 60 puta veći od onog u ljudi. Doza pri kojoj nisu pronađene promjene pruža sigurnosnu marginu od približno 2.

Kancerogeni potencijal

U 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti nije uočen kancerogeni potencijal finerenona na mužjacima i ženka štakora ili na ženka miševa. Na mužjacima miševa finerenon je doveo do veće učestalosti adenoma Leydigovih stanica pri dozama koje predstavljaju 26 puta veći $AUC_{nevezanog}$ lijeka od onog u ljudi. Doza koja je predstavljala 17 puta veći $AUC_{nevezanog}$ finerenona u ljudi nije uzrokovala tumore. Na temelju poznate osjetljivosti glodavaca da razviju te tumore i farmakološki utemeljenom mehanizmu pri supraterepijskim dozama kao i na temelju odgovarajućih sigurnosnih margina, povećana učestalost tumora Leydigovih stanica kod mužjaka miševa nije klinički značajna.

Razvojna toksičnost

Po pitanju ispitivanja embrionalno-fetalne toksičnosti na štakorima, primjena finerenona dovela je do smanjene težine placente i znakova fetalne toksičnosti, uključujući smanjenu težinu fetusa i usporeno okoštavanje pri dozi toksičnoj za ženku od 10 mg/kg/dan, koja je odgovarala vrijednosti $AUC_{nevezanog}$ lijeka 19 puta većoj od one u ljudi. Pri 30 mg/kg/dan povećala se incidencija visceralnih i skeletnih varijacija (blagi edem, skraćena pupkovina, blago povećane fontanele), a jedan fetus je imao složene deformacije, uključujući jednu rijetku deformaciju (dvostruki luk aorte) pri vrijednosti $AUC_{nevezanog}$ finerenona približno 25 puta većoj od one u ljudi. Doze pri kojima nisu zabilježene nikakve promjene (niske doze na štakorima, visoke doze na kunićima) daju sigurnosne margine od 10 do 13 puta za $AUC_{nevezanog}$ lijeka. Stoga, saznanja dobivena na štakorima ne ukazuju na povećani rizik od oštećenja fetusa.

Kad su u ispitivanju prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti štakori tijekom skotnosti i laktacije bili izloženi dozi koja je rezultirala oko 4 puta većom vrijednosti $AUC_{nevezanog}$ lijeka od one očekivane u ljudi, uočena je povećana smrtnost mladunčadi i druge nuspojave (smanjena težina mladunčadi, usporeno

odmatanje uške). Osim toga, počevši od doze koja je rezultirala oko 4 puta većom vrijednosti AUC_{nevezanog} lijeka od one očekivane u ljudi, potomstvo je pokazalo blago povećanu lokomotornu aktivnost, ali bez drugih neurobiheviornalnih promjena. Doze pri kojima nisu zabilježene promjene daju sigurnosnu marginu od oko 2 puta za AUC_{nevezanog} lijeka. Povećana lokomotorna aktivnost u potomstva može ukazivati na potencijalni rizik za fetus. Osim toga, zbog saznanja dobivenih na mladunčadi, ne može se isključiti rizik za dojenu novorođenčad/dojenčad.

Plodnost ženki

Finerenon je uzrokovao smanjenu plodnost ženki (smanjen broj žutih tijela i mjesta implantacije), kao i znakove rane embrionalne toksičnosti (povećan postimplantacijski gubitak i smanjen broj vijabilnih fetusa) pri vrijednosti AUC_{nevezanog} lijeka oko 21 puta većoj od onog u ljudi. Osim toga, pri vrijednosti AUC_{nevezanog} lijeka 17 puta većoj od one u ljudi pronađena je smanjena težina janika. Pri vrijednosti AUC_{nevezanog} lijeka 10 puta većoj od one u ljudi, nisu pronađeni učinci na plodnost ženki i rani embrionalni razvoj. Stoga, saznanja dobivena na ženkama štakora imaju mali klinički značaj (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza 2910
laktoza hidrat
magnezijev stearat
natrijev laurilsulfat

Ovojnica tablete

hipromeloza 2910
titanijev dioksid
talk

Kerendia 10 mg filmom obložene tablete
željezov oksid crveni (E 172)

Kerendia 20 mg filmom obložene tablete
željezov oksid žuti (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C u periodu od 36 mjeseci.
Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.
Lijek čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni blisteri od PVC/PVDC/aluminija s označenim danima sa 14 filmom obloženih tableta. Veličina pakiranja od 28 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen, Njemačka

Bayer farmacevtska družba d.o.o.
Bravničarjeva ulica 13
1000 Ljubljana, Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o. Sarajevo
Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Kerendia 10 mg, filmom obložene tablete, 10 mg x 28 (2 PVC/PVDC/Al blistera sa 14 tableta), u kutiji:
04-07.3-1-3475/22 od 09.06.2023.

Kerendia 20 mg, filmom obložene tablete, 20 mg x 28 (2 PVC/PVDC/Al blistera sa 14 tableta), u kutiji:
04-07.3-1-3476/22 od 09.06.2023.

Datum revizije teksta

07.06.2024.godine