

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kerendia 10 mg potahované tablety

Kerendia 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kerendia 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenonum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 45 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy), viz bod 4.4.

Kerendia 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenonum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Kerendia 10 mg potahované tablety

Růžové oválné podlouhlé potahované tablety o délce 10 mm a šířce 5 mm, s označením „10“ na jedné straně a „FI“ na druhé straně.

Kerendia 20 mg potahované tablety

Žluté oválné podlouhlé potahované tablety o délce 10 mm a šířce 5 mm, s označením „20“ na jedné straně a „FI“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů.

Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně.

Maximální doporučená dávka je 20 mg finerenonu jednou denně.

Zahájení léčby

Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR).

Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem. Pokyny k sledování hladiny draslíku v séru viz níže část „Pokračování léčby“.

Pokud je hladina draslíku v séru $> 4,8$ až $5,0$ mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů založeném na charakteristikách pacienta a hladinách draslíku v séru (viz bod 4.4).

Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, léčba finerenonem nemá být zahájena (viz bod 4.4).

Doporučená počáteční dávka finerenonu závisí na eGFR a je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Zahájení léčby finerenonem a doporučená dávka

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Počáteční dávka (jednou denně)
≥ 60	20 mg
≥ 25 až < 60	10 mg
< 25	Nedoporučuje se

Pokračování léčby

Hladina draslíku v séru a eGFR musí být znovu stanovena za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo po zvýšení dávky (pokyny pro úpravu dávek a k pokračování léčby finerenonem viz tabulka 2).

Poté je třeba kontrolovat sérovou hladinu draslíku v pravidelných intervalech a dále také v případě potřeby na základě charakteristik pacienta a hladin draslíku v séru.

Více informací viz body 4.4 a 4.5.

Tabulka 2: Pokračování léčby finerenonem a úprava dávky

		Aktuální dávka finerenonu (jednou denně)	
		10 mg	20 mg
Aktuální hladina	$\leq 4,8$	Zvyšte dávku na 20 mg finerenonu jednou denně*	Ponechejte dávku 20 mg jednou denně

draslíku v séru (mmol/l)	> 4,8 až 5,5	Ponechejte dávku 10 mg jednou denně	Ponechejte dávku 20 mg jednou denně
	> 5,5	Přerušete léčbu finerenonem. Zvažte opětovné zahájení léčby dávkou 10 mg jednou denně, pokud je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l.	Přerušete léčbu finerenonem. Znovu zahajte léčbu dávkou 10 mg jednou denně, pokud je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l.

* Ponechejte dávku 10 mg jednou denně, pokud hodnota eGFR klesla o > 30 % v porovnání s předchozím měřením

Vynechaná dávka

Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den.

Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Zahájení léčby

U pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² nemá být zahájena léčba finerenonem vzhledem k omezeným klinickým údajům (viz bod 4.4 a 5.2).

Pokračování léčby

U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Hodnota eGFR má být stanovena za 4 týdny po zahájení léčby k určení, zda lze zvýšit počáteční dávku na doporučenou denní dávku 20 mg (viz „Dávkování, Pokračování léčby“ a tabulka 2).

Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Pacienti

- s těžkou poruchou funkce jater:
Léčba finerenonem nemá být zahájena (viz body 4.4 a 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje.
- se středně těžkou poruchou funkce jater:
Není nutná úprava počáteční dávky. Zvažte další sledování hladiny draslíku v séru a přizpůsobte sledování charakteristikám pacienta (viz body 4.4 a 5.2).
- s mírnou poruchou funkce jater:
Není nutná úprava počáteční dávky.

Souběžně podávané léky

U pacientů užívajících finerenon souběžně se středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A4, doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo kombinací trimethoprim/sulfamethoxazol je třeba zvážit další sledování draslíku v séru a upravit sledování podle charakteristik pacienta (viz bod 4.4). Rozhodnutí o léčbě finerenonem by měla být založena na pokynech uvedených v tabulce 2 („dávkování, pokračování v léčbě“).

Jestliže pacienti musí užívat trimethoprim nebo trimethoprim/sulfamethoxazol, může být nutné dočasně přerušit užívání finerenonu. Více informací viz body 4.4 a 4.5.

Tělesná hmotnost

Úprava dávky na základě tělesné hmotnosti není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost finerenonu u dětí a dospívajících ve věku méně než 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Tablety se nemají užívat s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem (viz bod 4.5).

Drcení tablet

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Kerendia těsně před perorálním podáním rozdrtit a smíchat je s vodou nebo s měkkým jídlem, jako je například jablečné pyré (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5), jako je např.
 - itrakonazol,
 - ketokonazol,
 - ritonavir,
 - nelfinavir,
 - kobicistat,
 - klarithromycin,
 - telitromycin,
 - nefazodon.
- Addisonova nemoc

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalémie

U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie (viz bod 4.8).

Někteří pacienti mají vyšší riziko rozvoje hyperkalémie.

Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie.

U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování.

Zahájení a pokračování léčby (viz bod 4.2)

Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, nemá být léčba finerenonem zahájena.

Pokud je hladina draslíku v séru $> 4,8$ až $5,0$ mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů, založeném na charakteristikách pacienta a hladinách draslíku v séru.

Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Je nutné řídit se místními doporučenými postupy pro léčbu hyperkalémie.

Jakmile je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně.

Sledování

Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Poté je třeba kontrolovat sérovou hladinu draslíku v pravidelných intervalech a dále také v případě potřeby na základě charakteristik pacienta a hladin draslíku v séru (viz bod 4.2).

Souběžně podávané léky

Riziko hyperkalémie se také může zvyšovat v souvislosti se souběžně podávanými léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5). Viz také „Souběžné užívání léků, které ovlivňují expozici finerenonu“.

Finerenon se nemá podávat souběžně

- s kalium šetřícími diuretiky (např. amilorid, triamteren) a
- s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA), jako je např. eplerenon, esaxerenon, spironolakton, kanrenon.

Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je finerenon užíván souběžně s

- doplňky, které obsahují draslík,
- trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem. Může být nutné dočasně přerušit užívání finerenonu.

Porucha funkce ledvin

Riziko hyperkalémie se zvyšuje spolu s klesající funkcí ledvin. V souladu se standardní praxí má být průběžně sledována funkce ledvin (viz bod 4.2).

Zahájení léčby

U pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² nemá být léčba finerenonem zahájena vzhledem k omezeným klinickým údajům (viz bod 4.2 a 5.2).

Pokračování léčby

Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

Léčba finerenonem se nemá zahájit u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2). Tito pacienti nebyli studováni (viz bod 5.2), předpokládá se však významné zvýšení expozice finerenonu.

Použití finerenonu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater může vyžadovat dodatečné sledování s ohledem na zvýšenou expozici finerenonu. Je nutné zvážit dodatečné sledování hladiny draslíku v séru a přizpůsobit sledování charakteristikám pacienta (viz body 4.2 a 5.2).

Srdeční selhání

Pacienti s diagnostikovaným srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a třídou II-IV dle NYHA byli vyloučeni z klinických studií fáze III (viz bod 5.1).

Souběžné užívání léků, které ovlivňují expozici finerenonu

Středně silné a slabé inhibitory CYP3A4

Při souběžném užívání finerenonu se středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A4 se má sledovat hladina draslíku v séru (viz body 4.2 a 4.5).

Silné a středně silné induktory CYP3A4

Finerenon se nemá užívat souběžně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Grapefruit

Souběžně s léčbou finerenonem se nemá konzumovat grapefruit nebo grapefruitový džus (viz body 4.2 a 4.5).

Embryo-fetální toxicita

Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod.

Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci.

Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekojily.

Více informací viz body 4.6 a 5.3.

Informace o pomocných látkách

Přípravek Kerendia obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Kerendia obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Finerenon je eliminován téměř výlučně prostřednictvím oxidačního metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 (CYP) (převážně CYP3A4 [90 %], s malým příspěvkem CYP2C8 [10 %]).

Kontraindikované souběžné užívání

Silné inhibitory CYP3A4

Souběžné užívání přípravku Kerendia s itraconazolem, klarithromycinem a jinými silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, kobicistat, telitromycin nebo nefazodon) je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože se očekává výrazný nárůst expozice finerenonu.

Nedoporučené souběžné užívání

Silné a středně silné induktory CYP3A4

Přípravek Kerendia se nemá užívat souběžně s rifampicinem a jinými silnými induktory CYP3A4 (jako je např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, přípravky z třezalky tečkované) nebo s efavirenzem a jinými středně silnými induktory CYP3A4. Předpokládá se, že tyto induktory CYP3A4 výrazně snižují koncentrace finerenonu v plazmě, což vede ke snížení terapeutického účinku (viz bod 4.4).

Některé léčivé přípravky zvyšující hladinu draslíku v séru

Přípravek Kerendia se nemá užívat souběžně s kalium šetřícími diuretiky (např. amilorid, triamteren) a jinými přípravky ze skupiny MRA (např. eplerenon, esaxerenon, spironolakton, kanrenon). Předpokládá se, že tyto léčivé přípravky zvyšují riziko hyperkalémie (viz bod 4.4).

Grapefruit

Souběžně s léčbou finerenonem se nemá konzumovat grapefruit nebo grapefruitový džus, protože se předpokládá, že grapefruit zvyšuje plazmatické koncentrace finerenonu v důsledku inhibice CYP3A4 (viz body 4.2 a 4.4).

Souběžné užívání s bezpečnostními opatřeními

Středně silné inhibitory CYP3A4

V klinické studii vedlo souběžné užívání erytromycinu (500 mg třikrát denně) k 3,5násobnému zvýšení AUC finerenonu a 1,9násobnému zvýšení jeho C_{max} . V jiné klinické studii vedlo užívání verapamilu (240 mg jednou denně v tabletě s řízeným uvolňováním) k 2,7násobnému zvýšení AUC finerenonu a 2,2násobnému zvýšení jeho C_{max} .

Hladina draslíku v séru se může zvýšit, a proto se doporučuje sledovat hladinu draslíku v séru, zejména při zahájení léčby finerenonem nebo inhibitorem CYP3A4 nebo při změnách jejich dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Slabé inhibitory CYP3A4

Fyziologicky založené farmakokinetické simulace (PBPK) naznačují, že fluvoxamin (100 mg dvakrát denně) zvyšuje AUC finerenonu (1,6násobně) a C_{max} (1,4násobně).

Hladina draslíku v séru se může zvýšit, a proto se doporučuje sledovat hladinu draslíku v séru, zejména při zahájení léčby finerenonem nebo inhibitorem CYP3A4 nebo při změnách jejich dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Některé léčivé přípravky zvyšující hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4)

Předpokládá se, že souběžné užívání přípravku Kerendia s doplňky, které obsahují draslík, a trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem zvyšuje riziko hyperkalémie. Je nutné sledovat hladinu draslíku v séru.

Během léčby trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem může být nutné dočasně přerušit užívání přípravku Kerendia.

Antihypertenzní léčivé přípravky

Riziko hypotenze roste se souběžným použitím vícero dalších antihypertenziv. U těchto pacientů se doporučuje monitorování krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby finerenonem používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání finerenonu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Kerendia lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu finerenonem. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se finerenon /jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování finerenonu a jeho metabolitů do mléka. U mláďat potkanů, která byla vystavena působení přípravku touto cestou, se projevily nežádoucí reakce (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Kerendia (viz bod 4.4).

Fertilita

Údaje o vlivu finerenonu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly poruchy fertility samic při expozicích zřejmě převyšujících maximální expozici u člověka, což naznačuje malý význam při klinickém použití (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kerendia nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem při léčbě finerenonem byla hyperkalémie (14,0 %). Viz níže část „Popis vybraných nežádoucích účinků, *Hyperkalémie*“ a bod 4.4.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost finerenonu u pacientů, kteří mají chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) a diabetes 2. typu (T2D), byla vyhodnocena ve 2 pivotních studiích fáze III, FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD (DKD = diabetic kidney disease, diabetické onemocnění ledvin). Ve studii FIDELIO-DKD dostávalo finerenon 2 827 pacientů (10 nebo 20 mg jednou denně) při průměrném trvání léčby 2,2 roku. Ve studii FIGARO-DKD dostávalo finerenon (10 nebo 20 mg jednou denně) 3 683 pacientů při průměrném trvání léčby 2,9 roku.

Zjištěné nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 3. Jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a konvence pro frekvence výskytu.

Nežádoucí účinky jsou sdruženy do skupin podle frekvencí výskytu a seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu jsou definovány následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalémie	Hyponatrémie Hyperurikémie	
Cévní poruchy		Hypotenze	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Svědění	
Vyšetření		Pokles glomerulární filtrace	Pokles hemoglobinu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hyperkalémie

Ve sdružených datech studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD byly hlášeny případy s hyperkalémií u 14,0 % pacientů léčených finerenonem ve srovnání s 6,9 % pacientů užívajících placebo. Ve skupině s finerenonem bylo ve srovnání s placebem v prvním měsíci léčby pozorováno zvýšení průměrné hodnoty draslíku v séru o 0,17 mmol/l oproti výchozí hodnotě. Toto zvýšení zůstalo poté stabilní. Většina příhod s hyperkalémií byla mírná až středně závažná a u pacientů léčených finerenonem odezněla.

Závažné případy hyperkalémie byly častěji hlášeny u finerenonu (1,1 %) než u placeba (0,2 %).

Koncentrace draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l a $> 6,0$ mmol/l byly hlášeny u 16,8 %, resp. 3,3 % pacientů léčených finerenonem a u 7,4 %, resp. 1,2 % pacientů léčených placebem. Hyperkalémie vedoucí k trvalému vysazení se vyskytla u 1,7 % pacientů užívajících finerenon oproti 0,6 % pacientů ve skupině s placebem. Hospitalizace kvůli hyperkalémii se vyskytla u 0,9 % pacientů ve skupině s finerenonem oproti 0,2 % pacientům ve skupině s placebem.

Konkrétní doporučení jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Hypotenze

Ve sdružených datech studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD byly hlášeny příhody s hypotenzí u 4,6 % pacientů léčených finerenonem ve srovnání s 3,0 % pacientů užívajících placebo. U 3 pacientů (< 0,1 %) byla léčba finerenonem trvale vysazena kvůli hypotenzii. Hospitalizace kvůli hypotenzii se vyskytla stejně často (< 0,1%) u pacientů léčených finerenonem i u pacientů ve skupině užívající placebo.

Většina příhod hypotenze byla mírná nebo středně závažná a u pacientů léčených finerenonem odezněla. Průměrný systolický tlak se snížil o 2-4 mmHg a průměrný diastolický tlak se snížil o 1–2 mmHg v 1. měsíci a poté zůstal stabilní.

Hyperurikémie

Ve sdružených datech studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD byly případy hyperurikémie hlášeny u 5,1 % pacientů léčených finerenonem ve srovnání s 3,9 % pacientů užívajících placebo. Všechny příhody byly nezávažné a nevyžádaly si trvalé ukončení léčby u pacientů, kteří dostávali finerenon. Ve skupině s finerenonem bylo v porovnání s placebem do 16. měsíce pozorováno zvýšení průměrné hodnoty kyseliny močové v séru o 0,3 mg/dl oproti výchozí hodnotě; tato hodnota se v průběhu času snížila. U hlášených příhod dny (3,0 %) nebyl mezi skupinou s finerenonem a skupinou s placebem pozorován žádný rozdíl.

Pokles glomerulární filtrace (GFR)

Ve sdružených datech studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD byly hlášeny příhody poklesu GFR u 5,3 % pacientů léčených finerenonem ve srovnání se 4,2 % pacientů léčených placebem. Příhody poklesu GFR vedoucí k trvalému vysazení se vyskytly stejně často u pacientů užívajících finerenon i u pacientů ve skupině s placebem (0,2 %). Hospitalizace kvůli poklesu GFR se vyskytla stejně často u pacientů ve skupině s finerenonem i u pacientů ve skupině s placebem (< 0.1 %). Většina příhod poklesu GFR byla mírná nebo středně závažná a u pacientů léčených finerenonem odezněla. Pacienti užívající finerenon měli počáteční pokles eGFR (průměrná hodnota 2 ml/min/1,73 m²), který se během času ve srovnání s placebem zmírňoval. Tento pokles se po vysazení léčby jevil jako reverzibilní.

Pokles hemoglobinu

Ve sdružených datech studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD byl finerenon po 4 měsících léčby spojován s placebem korigovaným absolutním poklesem průměrného hemoglobinu o 0,15 g/dl a průměrného hematokritu o 0,5 %. Hlášení anémie bylo u pacientů léčených finerenonem (6,5 %) srovnatelné s pacienty dostávajícími placebo (6,1 %). Četnost závažných případů anémie byla nízká (0,5 %) jak u pacientů léčených finerenonem, tak u pacientů dostávajících placebo. Změny hemoglobinu a hematokritu byly v obou studiích přechodné a přibližně po 24-32 měsících dosáhly hladin srovnatelných s těmi, které byly pozorovány u skupiny užívající placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předpokládá se, že nejpravděpodobnějším projevem předávkování je hyperkalémie. Pokud se u pacienta rozvine hyperkalémie, je třeba zahájit standardní léčbu.

Vzhledem k tomu, že frakce finerenonu navázaná na plazmatické proteiny činí přibližně 90 %, není pravděpodobné, že by bylo možné účinně eliminovat finerenon hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika, antagonisté aldosteronu, ATC kód: C03DA05

Mechanismus účinku

Finerenon je nesteroidní selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru (MR), který je aktivován aldosteronem a kortizolem a řídí transkripci genů. Jeho vazba na MR vede ke vzniku specifických komplexů receptor-ligand, které blokují zapojení transkripčních koaktivátorů podílejících se na expresi prozánětlivých a profibrotických mediátorů.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze III s dospělými pacienty s CKD a T2D, bylo u pacientů randomizovaných pro finerenon ve 4. měsíci dosaženo placebem korigované 31%, resp. 32% relativní snížení poměru albuminu ke kreatininu v moči (urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR) a hodnota UACR zůstala snižena po celou dobu trvání obou studií.

Ve studii ARTS-DN, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze IIb s dospělými pacienty s CKD a T2D, bylo 90. den placebem korigované relativní snížení UACR u pacientů léčených 10 mg finerenonu jednou denně 25 % a u pacientů léčených 20 mg finerenonu jednou denně 38 %.

Srdeční elektrofyziologie

Speciální studie intervalu QT s 57 zdravými účastníky ukázala, že finerenon nemá vliv na srdeční repolarizaci. Po jednotlivé dávce 20 mg (terapeutická dávka) nebo 80 mg (supraterapeutická dávka) finerenonu nebyly zjištěny žádné známky prodloužení QT/QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD zkoumaly účinek finerenonu ve srovnání s placebem na ledvinné a kardiovaskulární (CV) výsledky u dospělých pacientů s CKD a T2D.

Pacienti museli podstupovat standardní léčbu, mimo jiné maximálně tolerovanou indikovanou dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátoru receptoru pro angiotenzin (ARB).

Pacienti s diagnostikovaným srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a rozsahem selhání třídy II až IV podle klasifikace *New York Heart Association* byli vyloučeni, protože pro léčbu MRA je doporučení třídy 1A.

Do studie FIDELIO-DKD byli pacienti vybíráni na základě prokázané perzistentní albuminurie (> 30 mg/g až $5\ 000$ mg/g), eGFR 25 až 75 ml/min/ $1,73$ m² a hladiny draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l při screeningu.

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr, sestávající z doby do prvního výskytu selhání ledvin (definovaného jako chronická dialýza nebo transplantace ledviny, nebo přetrvávajícího poklesu eGFR na < 15 ml/min/ $1,73$ m² po dobu nejméně 4 týdnů), přetrvávajícího poklesu eGFR o 40 % nebo více ve srovnání s výchozí hodnotou po dobu nejméně 4 týdnů, nebo úmrtí z renálních příčin. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl složený parametr, sestávající z doby do prvního výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu (IM), nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání.

Celkové množství 5 674 pacientů bylo randomizováno k užívání finerenonu (N = 2 833) nebo placeba (N = 2 841) a zahrnuto do analýzy. Medián sledování činil 2,6 roku. V průběhu studie bylo možné upravovat dávkování finerenonu nebo placeba mezi 10 mg a 20 mg jednou denně, a to hlavně na základě koncentrace draslíku v séru. Ve 24. měsíci léčby finerenonem bylo 67 % pacientů léčeno 20 mg jednou denně, 30 % bylo léčeno 10 mg jednou denně a u 3 % byla léčba přerušena.

Po ukončení studie byl zjištěn stav přežívání u 99,7 % pacientů. Studovaná populace se skládala z 63 % bělochů, 25 % Asiatů a 5 % černochů. Průměrný věk při zařazení do studie byl 66 let a 70 % pacientů byli muži. Při zařazení do studie byla průměrná eGFR $44,3$ ml/min/ $1,73$ m², přičemž 55 % pacientů mělo eGFR < 45 ml/min/ $1,73$ m², medián UACR byl 852 mg/g, a průměrný HbA1c byl 7,7 %, 46 % pacientů mělo v anamnéze aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, 30 % mělo v anamnéze ischemickou chorobu srdeční, 8 % mělo v anamnéze srdeční selhání, a průměrný krevní tlak byl 138/76 mmHg. Průměrná doba trvání T2D při zařazení do studie byla 16,6 roku a ve 47 % byla u pacientů uváděna anamnéza diabetické retinopatie a ve 26 % anamnéza diabetické neuropatie. Při zařazení do studie téměř všichni pacienti užívali ACEi (34 %) nebo ARB (66 %) a 97 % pacientů užívalo jeden nebo více antidiabetických léků (inzulin [64 %], biguanidy [44 %], agonistu receptoru pro peptid-1 podobný glukagonu [GLP-1] [7 %], inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 [SGLT2] [5 %]). Dalšími nejčastěji užívanými léky při zařazení do studie byly statiny (74 %) a blokátory kalciových kanálů (63 %).

Byl prokázán statisticky významný rozdíl ve prospěch finerenonu pro primární složený cílový parametr a pro hlavní sekundární složený cílový parametr (viz obrázek 1/tabulka 4 níže). Účinek léčby na primární a hlavní sekundární cílový parametr byl obecně konzistentní mezi podskupinami, včetně regionu, eGFR, UACR, systolického krevního tlaku (STK) a HbA1c při výchozím stavu.

Do studie FIGARO-DKD byli zařazováni pacienti, kteří měli při vstupních vyšetřeních prokázanou přetrvávající albuminurii s UACR ≥ 30 mg/g až < 300 mg/g a eGFR 25 až 90 ml/min/ $1,73$ m² nebo UACR ≥ 300 mg/g a eGFR ≥ 60 ml/min/ $1,73$ m². Při vstupních vyšetřeních museli mít pacienti hodnotu draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l.

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr doby do prvního výskytu úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatálního IM, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání. Sekundární cílový parametr byl složený parametr doby do selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 40 % nebo více oproti výchozí hodnotě po dobu nejméně 4 týdnů nebo úmrtí na selhání ledvin.

Randomizováno bylo celkem 7 352 pacientů, kteří byli rozděleni do skupin s finerenonem (N = 3 686) nebo placebem (N = 3 666). Všichni tito pacienti byli zařazeni do analýz. Medián sledování byl 3,4 roku. Dávka finerenonu nebo placebo mohla být v průběhu studie upravována v rozmezí od 10 mg do 20 mg jednou denně, a to především podle koncentrace draslíku v séru. Ve 24. měsíci dostávalo 82 % subjektů léčených finerenonem dávku 20 mg jednou denně, 15 % dávku 10 mg jednou denně a u 3 % byla léčba přerušena. Po ukončení studie byl zjištěn stav přežívání u 99,8 % pacientů. Ve zkoumaném souboru bylo 72 % bělochů, 20 % Asiatů a 4 % černochoů. Průměrný věk při zařazení do studie byl 64 let a 69 % pacientů byli muži. Průměrná hodnota eGFR při zařazení do studie byla 67,8 ml/min/1,73 m², přičemž 62 % pacientů mělo hodnotu eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m², medián UACR byl 308 mg/g a průměrná hodnota HbA1c byla 7,7 %. Celkem 45 % pacientů mělo při zařazení do studie v anamnéze aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, 8 % mělo v anamnéze srdeční selhání, průměrný krevní tlak byl 136/77 mm Hg. Průměrná doba onemocnění T2D při zařazení do studie byla 14,5 roku a anamnézu diabetické retinopatie a diabetické neuropatie mělo 31 %, resp. 28 % pacientů. Téměř všichni pacienti užívali při zařazení do studie ACEi (43 %) nebo ARB (57 %) a 98 % pacientů užívalo minimálně jedno antidiabetikum (inzulin [54 %], biguanidy [69 %], agonisty receptoru GLP-1 [7 %], inhibitory SGLT2 [8 %]). Dalším nejčastějším lékem užívaným při zařazení do studie byly statiny (71 %).

U primárního kardiovaskulárního složeného cílového parametru byl prokázán statisticky významný rozdíl ve prospěch finerenonu (viz obrázek 2 / tabulka 5 níže). Účinek léčby na primární cílový parametr byl konzistentní napříč podskupinami, včetně regionu, eGFR, UACR, STK a HbA1c při zařazení do studie. Ve skupině s finerenonem byla v porovnání s placebem pozorována nižší četnost výskytu sekundárního složeného výsledku selhání ledvin, trvalého poklesu eGFR o 40 % nebo více nebo úmrtí na selhání ledvin, avšak tento rozdíl nebyl statisticky významný (viz tabulka 5 níže). Účinek léčby na sekundární složený ledvinový cílový parametr byl konzistentní napříč podskupinami dle eGFR při zařazení do studie, ale pro podskupinu pacientů s UACR < 300 mg/g byl HR 1,16 (95% CI 0,91; 1,47) a pro podskupinu pacientů s UACR \geq 300 mg/g byl HR 0,74 (95% CI 0,62; 0,90). V tabulce 5 jsou uvedeny předem stanovené sekundární cílové parametry doby do příhody.

Tabulka 4: Analýza doby do výskytu příhody pro primární a sekundární cílové parametry (a jejich jednotlivé složky) ve studii fáze III FIDELIO-DKD

	Kerendia* (N = 2 833)		Placebo (N = 2 841)		Účinek léčby
	N (%)	Příhody / 100-pr	N (%)	Příhody / 100-pr	HR (95% CI)
Primární renální složený cílový parametr a jeho složky					
Kompozit selhání ledvin, přetrvávající pokles eGFR o $\geq 40\%$ nebo úmrtí z renálních příčin	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
Selhání ledvin	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
Přetrvávající pokles eGFR o $\geq 40\%$	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
Úmrtí z renálních příčin	2 (< 0,1)	-	2 (< 0,1)	-	-
Hlavní sekundární kardiovaskulární složený cílový parametr a jeho složky					
Kompozit úmrtí z CV příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
Úmrtí z CV příčin	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
Nefatální IM	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
Nefatální cévní mozková příhoda	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
Hospitalizace kvůli srdečnímu selhání	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)
Sekundární cílové parametry účinnosti					
Mortalita z jakékoli příčiny	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07) **
Hospitalizace z jakékoli příčiny	1 263 (44,6)	22,56	1 321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02) **
Kompozit selhání ledvin, přetrvávající pokles eGFR o $\geq 57\%$ nebo úmrtí z renálních příčin	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90) **

* Léčba 10 nebo 20 mg jednou denně navíc k maximálním tolerovaným, indikovaným, dávkám ACEi nebo ARB.

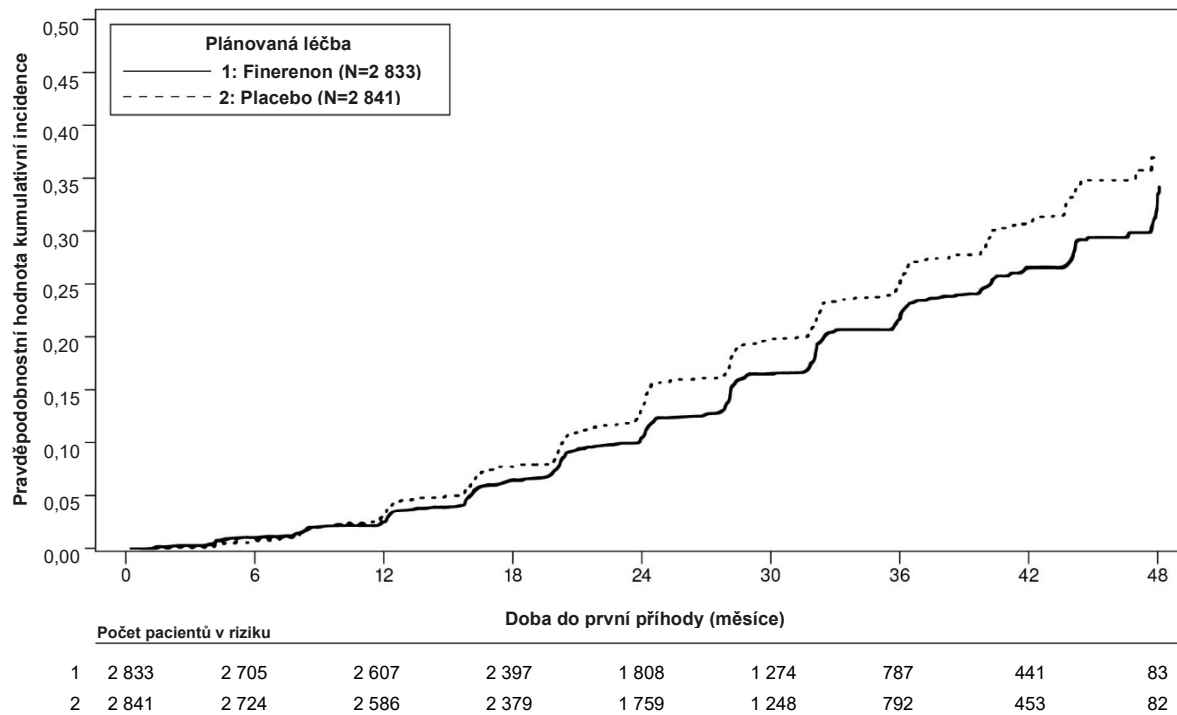
** p = není statisticky významný po hodnocení multiplicity

CI: Interval spolehlivosti

HR: Poměr rizik

pr: Pacientoroky

Obrázek 1: Doba do prvního výskytu selhání ledvin, přetrvávajícího poklesu eGFR o $\geq 40\%$ oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí z renálních příčin ve studii FIDELIO-DKD

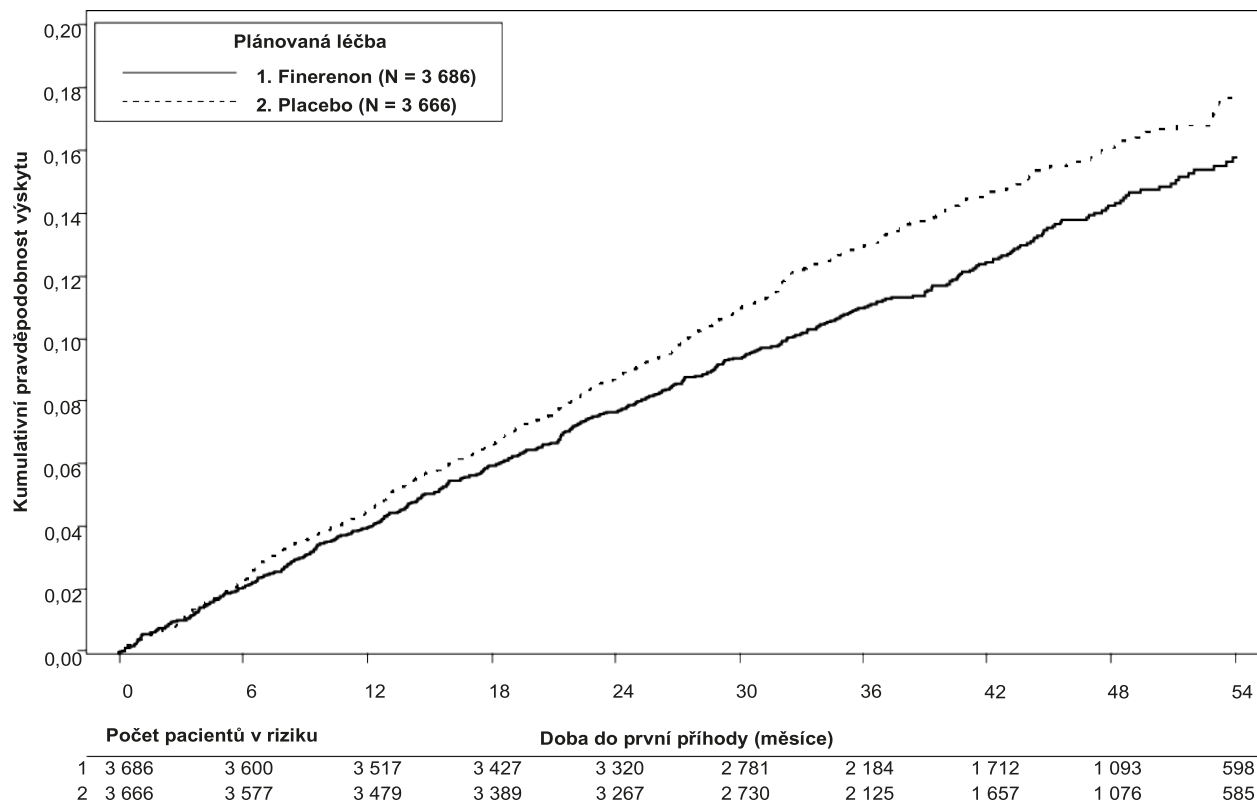


Tabulka 5: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů doby do příhody (a jejich jednotlivých složek) ve studii fáze III FIGARO-DKD

	Kerendia* (N = 3 686)		Placebo (N = 3 666)		Účinek léčby
	N (%)	Příhody / 100 pr	N (%)	Příhody / 100 pr	HR (95% CI)
Primární složený kardiovaskulární cílový parametr a jeho složky					
Kompozit úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatálního IM, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76; 0,98) p = 0,0264
Úmrtí z kardiovaskulární příčiny	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74; 1,09)
Nefatální IM	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76; 1,31)
Nefatální cévní mozková příhoda	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74; 1,26)
Hospitalizace kvůli srdečnímu selhání	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56; 0,90)
Sekundární složený ledvinový cílový parametr a jeho složky					
Kompozit selhání ledvin, trvalého poklesu eGFR \geq 40 % nebo úmrtí na selhání ledvin	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76; 1,01) p = 0,0689**
Selhání ledvin	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49; 1,05)
Trvalý pokles eGFR \geq 40 %	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75; > 1,00)
Úmrtí na selhání ledvin	0	-	2 (< 0,1)	-	-
Sekundární cílové parametry účinnosti					
Úmrtí bez ohledu na příčinu	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77; 1,04)**
Hospitalizace bez ohledu na příčinu	1 573 (42,7)	16,91	1 605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90; 1,04)**
Kompozit selhání ledvin, trvalého poklesu eGFR \geq 57 % nebo úmrtí na selhání ledvin	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60; 0,99)**

- * Léčba dávkou 10 nebo 20 mg jednou denně navíc k maximálním tolerovaným indikovaným dávkám ACEi nebo ARB.
- ** není statisticky významný po hodnocení multiplicity
- CI: interval spolehlivosti
- HR: poměr rizik
- pr: pacientorok

Obrázek 2: Doba do prvního výskytu úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání ve studii FIGARO-DKD



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kerendia u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci léčby chronického onemocnění ledvin (informace o použití u pediatrické indikace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Finerenon je po perorálním podání téměř úplně absorbován. Absorpce je rychlá, s maximálními koncentracemi v plazmě (C_{max}) mezi 0,5 a 1,25 hodinami po požití tablety nalačno. Absolutní biologická dostupnost finerenonu je 43,5 % vzhledem k metabolismu prvního průchodu ve střešní stěně a játrech. Finerenon je *in vitro* substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu, který však není považován za významný pro jeho absorpci *in vivo* vzhledem k vysoké permeabilitě finerenonu.

Vliv jídla

Užití s velmi tučným, vysoce kalorickým jídlem zvýšilo AUC finerenonu o 21 %, snížilo C_{max} o 19 % a prodloužilo dobu do dosažení C_{max} na 2,5 hodiny. Protože to není považováno za klinicky významné, lze finerenon užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Distribuční objem finerenonu v ustáleném stavu (V_{ss}) je 52,6 l. Vazba finerenonu na proteiny lidské plazmy *in vitro* činí 91,7 %, přičemž hlavním vazebným proteinem je sérový albumin.

Biotransformace

Přibližně 90 % metabolismu finerenonu je zprostředkováno CYP3A4 a 10 % CYP2C8. V plazmě byly nalezeny čtyři hlavní metabolity. Všechny metabolity jsou farmakologicky neaktivní.

Eliminace

Eliminace finerenonu z plazmy je rychlá, přičemž poločas eliminace ($t_{1/2}$) je přibližně 2 až 3 hodiny. Systémová krevní clearance finerenonu je přibližně 25 l/h. Přibližně 80 % podané dávky se vyloučilo močí a přibližně 20 % dávky se vyloučilo stolicí. Exkrece probíhala téměř výlučně ve formě metabolitů, zatímco exkrece nezměněného finerenonu představuje vedlejší cestu (< 1 % dávky se vylučuje v moči glomerulární filtrací, < 0,2 % ve stolici).

Linearita

Farmakokinetika finerenonu je v hodnoceném dávkovém rozmezí od 1,25 do 80 mg podávaných jako jednodávkové tablety lineární.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Z 2 827 pacientů, kteří dostali finerenon ve studii FIDELIO-DKD, bylo 58 % pacientů ve věku 65 let a starších a 15 % bylo ve věku 75 let a starších. Z 3 683 pacientů, kteří ve studii FIGARO-DKD dostávali finerenon, bylo 52 % pacientů ve věku 65 let a starších a 13 % ve věku 75 let a starších.

V žádné ze studií nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi těmito pacienty a mladšími pacienty.

Ve studii fáze I (N = 48) měli starší zdraví účastníci (ve věku ≥ 65 let) vyšší plazmatické koncentrace finerenonu než mladší zdraví účastníci (ve věku ≤ 45 let), přičemž střední hodnoty AUC byly o 34 % a C_{max} o 51 % vyšší u starších pacientů (viz bod 4.2). Populačně farmakokinetické analýzy neidentifikovaly věk jako kovariát AUC nebo C_{max} finerenonu.

Porucha funkce ledvin

Mírná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu [CL_{CR}] 60 až < 90 ml/min) neměla vliv na AUC a C_{max} finerenonu.

Ve srovnání s pacienty s normální ledvinovou funkcí ($CL_{CR} \geq 90$ ml/min) byl účinek středně těžké (CL_{CR} 30 až < 60 ml/min) nebo těžké ($CL_{CR} < 30$ ml/min) poruchy funkce ledvin na AUC finerenonu podobný, přičemž došlo ke zvýšení o 34-36 %. Středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin neměla vliv na C_{max} (viz bod 4.2).

Vzhledem k vysoké vazbě finerenonu na plazmatické proteiny se nepředpokládá, že by bylo možné eliminovat finerenon dialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou s mírnou poruchou funkce jater nebyla zjištěna změna v expozici finerenonu (viz bod 4.2).

U pacientů s cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater byla zvýšena AUC celkového finerenonu o 38 % a AUC nenavázaného (volného) finerenonu o 55 %, přičemž nebyla pozorována žádná změna C_{max} ve srovnání se zdravými kontrolními účastníky (viz bod 4.2).

Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici (viz bod 4.2 a 4.5).

Tělesná hmotnost

Populačně farmakokinetické analýzy identifikovaly tělesnou hmotnost jako kovariát C_{max} finerenonu. C_{max} pacienta s tělesnou hmotností 50 kg byla odhadnuta jako o 38 až 51 % vyšší ve srovnání s pacientem o hmotnosti 100 kg. Úprava dávky na základě tělesné hmotnosti se nevyžaduje (viz bod 4.2).

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Vztah koncentrace-účinek v průběhu času pro UACR byl charakterizován modelem maximálního účinku, naznačujícím saturaci při vysokých expozicích. Předpokládaná doba do dosažení plného (99 %) účinku léku na UACR v ustáleném stavu na základě modelu byla 138 dnů. Farmakokinetický (FK) poločas byl 2-3 hodiny a ustáleného FK stavu bylo dosaženo po 2 dnech, což svědčí pro nepřímý a opožděný účinek na farmakodynamické odpovědi.

Klinické studie bez zjištění významných lékových interakcí

Souběžné užívání gemfibrozilu (600 mg dvakrát denně), silného inhibitoru CYP2C8, zvyšovalo průměrnou AUC finerenonu 1,1krát a C_{max} finerenonu 1,2krát. To není považováno za klinicky významné.

Předchozí a souběžná léčba inhibitory protonové pumpy omeprazolem (40 mg jednou denně) neměla žádný vliv na průměrnou AUC a průměrnou C_{max} finerenonu.

Souběžné užívání antacida obsahujícího hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý (70 mVal) nemělo žádný vliv na průměrnou AUC finerenonu a snižovalo průměrnou C_{max} finerenonu o 19 %. To není považováno za klinicky významné.

In vivo neměl dávkovací režim s více 20 mg dávkami finerenonu podávanými jednou denně po dobu 10 dnů žádný významný vliv na AUC modelového substrátu CYP3A4 midazolamu. Proto lze vyloučit klinicky významnou inhibici nebo indukci CYP3A4 finerenonem.

Jedna dávka 20 mg finerenonu také neměla žádný klinicky významný účinek na AUC a C_{max} modelového substrátu CYP2C8 repaglinidu. Finerenon tudíž nezpůsobuje inhibici CYP2C8.

Nebyla prokázána přítomnost vzájemných farmakokinetických interakcí mezi finerenonem a substrátem CYP2C9 warfarinem a mezi finerenonem a substrátem P-gp digoxinem.

Opakované podávání dávek 40 mg finerenonu jednou denně nemělo žádný klinicky relevantní vliv na hodnoty AUC a C_{max} proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) a substrátu polypeptidů přenášejících organické anionty (OATP) pro rosuvastatin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po podání jedné dávky, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, fototoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a vlivu na mužskou a ženskou fertilitu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxicita po opakované dávce

U psů byla při dávkách představujících 10-60násobek $AUC_{\text{nenaváz.}}$ u člověka zjištěna snížená hmotnost a velikost prostaty. Dávky, při nichž nebyly zjištěny žádné nálezy, poskytovaly bezpečnostní rezervu o velikosti asi 2násobku.

Kancerogenní potenciál

Ve 2letých studiích kancerogenity finerenon nevykazoval kancerogenní potenciál u samců a samic potkanů ani u samic myší. U samců myší vedlo podávání finerenonu ke zvýšení výskytu adenomů Leydigových buněk při dávkách představujících 26násobek $AUC_{\text{nenaváz.}}$ u člověka. Dávka představující 17násobek $AUC_{\text{nenaváz.}}$ u člověka nezpůsobovala žádné nádory. Vzhledem k známé citlivosti hlodavců vůči vývoji těchto nádorů a k farmakologickému mechanismu účinku supratherapeutických dávek a dostatečným bezpečnostním rezervám se zvýšení výskytu nádorů z Leydigových buněk u samců myší nepovažuje za klinicky významné.

Vývojová toxicita

Ve studii embryo-fetální toxicity u potkanů vedlo podávání finerenonu ke sníženým hmotnostem placenty a známám fetální toxicity, včetně snížené hmotnosti plodů a zpomalené osifikace při dávkách toxických pro matku, tj. 10 mg/kg/den, které odpovídaly $AUC_{\text{nenaváz.}}$ 19krát vyšší než u člověka. Při dávce 30 mg/kg/den byla zjištěna zvýšená incidence viscerálních a skeletálních odchylek (mírný edém, zkrácený pupečník, mírně zvětšená fontanela) a jeden plod vykazoval komplexní malformace, včetně jedné vzácné malformace (zdvojený oblouk aorty) při $AUC_{\text{nenaváz.}}$ přibližně 25krát vyšší než u člověka. Dávky, při nichž nebyly zjištěny žádné nálezy (nízká dávka u potkanů, vysoká dávka u králíků) poskytovaly bezpečnostní rezervu o velikosti 10násobku až 13násobku $AUC_{\text{nenaváz.}}$. Nálezy zjištěné u potkanů proto neznamenalají zvýšené obavy z poškození plodu.

Po expozici potkanů během březosti a laktace ve studii prenatalní a postnatalní vývojové toxicity byla pozorována zvýšená mortalita mláďat a další nežádoucí účinky (nižší hmotnost mláďat, opožděný vývoj zevního ucha) při $AUC_{\text{nenaváz.}}$ přibližně 4násobné, než se předpokládá u člověka. Navíc vykazovala mláďata mírně zvýšenou lokomotorickou aktivitu, avšak při $AUC_{\text{nenaváz.}}$ nejméně přibližně 4násobné, než se předpokládá u člověka, nebyly pozorovány žádné jiné neurobehaviorální změny. Dávky, při nichž nebyly zjištěny žádné nálezy, poskytovaly bezpečnostní rezervu o velikosti přibližně 2násobku $AUC_{\text{nenaváz.}}$. Zvýšená lokomotorická aktivita mláďat může být známkou potenciálního rizika pro plod. Navíc vzhledem k nálezům u mláďat nelze vyloučit riziko pro kojené novorozence /děti.

Fertilita samic

Finerenon vedl ke snížení fertility samic (sníženému počtu *corpora lutea* a míst implantace) a známám časné embryonální toxicity (zvýšené poimplantační ztráty a snížený počet životaschopných plodů) při AUC přibližně 21krát vyšší než AUC_{nenaváz.} u člověka. Navíc byly zjištěny snížené hmotnosti vaječníků při AUC přibližně 17krát vyšší než AUC_{nenaváz.} u člověka. Při AUC přibližně 10krát vyšší než AUC_{nenaváz.} u člověka nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu samic a časný embryonální vývoj. Nálezy u samic potkanů proto mají malý klinický význam (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Hypromelóza 2910
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Natrium-lauryl-sulfát

Potah tablety

Hypromelóza 2910
Oxid titaničitý
Mastek

Kerendia 10 mg potahované tablety
Červený oxid železitý (E 172)

Kerendia 20 mg potahované tablety
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné kalendářní blistry z PVC/PVDC/alumina obsahující 14 potahovaných tablet. Velikost balení 14, 28 nebo 98 potahovaných tablet.

Průhledné blistry z PVC/PVDC/alumina perforované jednodávkové, 10 x 1 potahovaná tableta. Velikost balení 100 × 1 potahovaná tableta.

Bílá neprůhledná lahvička z HDPE s bílým neprůhledným polypropylenovým bezpečnostním šroubovacím uzávěrem s těsnicí vložkou. Velikost balení 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Kerendia 10 mg potahované tablety

EU/1/21/1616/001-005

Kerendia 20 mg potahované tablety

EU/1/21/1616/006-010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

6.2.2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.