

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kerendia 10 mg compresse rivestite con film
Kerendia 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kerendia 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di finerenone.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 45 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

Kerendia 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di finerenone.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Kerendia 10 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosa, di forma ovale oblunga, lunga 10 mm e larga 5 mm, con "10" impresso su un lato e "FI" sull'altro lato.

Kerendia 20 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo, di forma ovale oblunga, lunga 10 mm e larga 5 mm, con "20" impresso su un lato e "FI" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kerendia è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia renale cronica (con albuminuria) associata a diabete di tipo 2.

Per i risultati degli studi relativi agli eventi renali e cardiovascolari, vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose target raccomandata è di 20 mg di finerenone una volta al giorno.

La dose massima raccomandata è di 20 mg di finerenone una volta al giorno.

Inizio del trattamento

E' necessario misurare preventivamente il potassio sierico e la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) per poter stabilire se il trattamento con finerenone possa essere iniziato e determinarne la dose iniziale.

Se il potassio sierico è $\leq 4,8$ mmol/L, il trattamento con finerenone può essere iniziato. Per il monitoraggio del potassio sierico vedere di seguito "Proseguimento del trattamento".

Se il potassio sierico è $> 4,8$ e fino a 5,0 mmol/L, si può considerare di iniziare il trattamento con finerenone con monitoraggio addizionale del potassio sierico durante le prime 4 settimane in base alle caratteristiche del paziente e ai livelli di potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Se il potassio sierico è $> 5,0$ mmol/L, il trattamento con finerenone non deve essere iniziato (vedere paragrafo 4.4).

La dose iniziale raccomandata di finerenone si basa sull'eGFR ed è indicata nella tabella 1.

Tabella 1: Inizio del trattamento con finerenone e dose raccomandata

eGFR (mL/min/1,73 m ²)	Dose iniziale (una volta al giorno)
≥ 60	20 mg
da ≥ 25 a < 60	10 mg
< 25	Non raccomandato

Proseguimento del trattamento

Potassio sierico ed eGFR devono essere nuovamente misurati 4 settimane dopo l'inizio o il riavvio del trattamento con finerenone o dopo un incremento della dose (vedere tabella 2 per stabilire la possibilità di proseguire il trattamento con finerenone e il momento in cui aggiustare la dose).

Successivamente, il potassio sierico deve essere nuovamente misurato regolarmente e al bisogno in base alle caratteristiche del paziente e ai livelli di potassio sierico.

Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per maggiori informazioni.

Tabella 2: Proseguimento del trattamento con finerenone e aggiustamento della dose

		Dose attuale di finerenone (una volta al giorno)	
		10 mg	20 mg
Potassio sierico attuale (mmol/L)	$\leq 4,8$	Aumentare la dose a 20 mg di finerenone una volta al giorno*	Mantenere la dose di 20 mg una volta al giorno
	da $> 4,8$ a $5,5$	Mantenere la dose di 10 mg una volta al giorno	Mantenere la dose di 20 mg una volta al giorno
	$> 5,5$	Sospendere il trattamento con finerenone. Valutare di ricominciare il trattamento con 10 mg una volta al giorno se i valori di potassio sierico risultano $\leq 5,0$ mmol/L.	Sospendere il trattamento con finerenone. Ricominciare il trattamento con 10 mg una volta al giorno se i valori di potassio sierico risultano $\leq 5,0$ mmol/L.

* mantenere la dose di 10 mg una volta al giorno se l'eGFR è diminuita $> 30\%$ rispetto alla misurazione precedente

Dimenticanza di una dose

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda, purché ciò avvenga nello stesso giorno in cui la dose è stata dimenticata.

Il paziente non deve assumere una dose doppia per compensare quella dimenticata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Inizio del trattamento

Nei pazienti con eGFR < 25 mL/min/1,73 m² il trattamento con finerenone non deve essere iniziato a causa di dati clinici limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Proseguimento del trattamento

Nei pazienti con eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m², il trattamento con finerenone può essere proseguito con aggiustamenti della dose in base ai livelli di potassio sierico. L'eGFR deve essere misurato 4 settimane dopo l'inizio del trattamento per stabilire se la dose iniziale possa essere aumentata alla dose giornaliera raccomandata di 20 mg (vedere "Posologia, Proseguimento del trattamento" e tabella 2).

A causa di dati clinici limitati, il trattamento con finerenone deve essere interrotto nei pazienti con malattia renale giunta allo stadio terminale (eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Pazienti con

- compromissione epatica grave:
Il trattamento con finerenone non deve essere iniziato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non ci sono dati disponibili.
- compromissione epatica moderata:
Non è richiesto alcun aggiustamento iniziale della dose. Considerare il monitoraggio addizionale del potassio sierico e adeguare il monitoraggio in funzione delle caratteristiche del paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- compromissione epatica lieve:
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale.

Medicinali concomitanti

Nei pazienti che assumono finerenone in concomitanza con inibitori moderati o deboli del CYP3A4, integratori di potassio, trimetoprim o trimetoprim/sulfametossazolo, devono essere presi in considerazione un ulteriore monitoraggio del potassio sierico e un adeguamento del monitoraggio in base alle caratteristiche del paziente (vedere paragrafo 4.4). Le decisioni sul trattamento con finerenone devono essere prese come indicato nella tabella 2 ("Posologia, Proseguimento del trattamento").

Nei casi in cui un paziente debba assumere trimetoprim o trimetoprim/sulfametossazolo può rendersi necessaria un'interruzione temporanea di finerenone. Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per maggiori informazioni.

Peso corporeo

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al peso corporeo (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di finerenone nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse possono essere assunte con un bicchiere d'acqua con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse non devono essere assunte con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

Frantumazione delle compresse

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, le compresse di Kerendia possono essere frantumate e mescolate con acqua o con cibo semiliquido, ad esempio purea di mela, subito prima dell'assunzione orale (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5), ad es.:
 - itraconazolo
 - ketoconazolo
 - ritonavir
 - nelfinavir
 - cobicistat
 - claritromicina
 - telitromicina
 - nefazodone
- Malattia di Addison

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Iperkaliemia

L'iperkaliemia è stata osservata in pazienti trattati con finerenone (vedere paragrafo 4.8).

Alcuni pazienti hanno un rischio maggiore di sviluppare iperkaliemia.

I fattori di rischio includono bassi valori di eGFR, elevati valori di potassio sierico ed episodi pregressi di iperkaliemia. In questi pazienti si deve prendere in considerazione un monitoraggio più frequente.

Inizio e proseguimento del trattamento (vedere paragrafo 4.2)

Se il potassio sierico è $> 5,0$ mmol/L, il trattamento con finerenone non deve essere iniziato.

Se il potassio sierico è $> 4,8$ e fino a $5,0$ mmol/L, si può considerare di iniziare il trattamento con finerenone con monitoraggio aggiuntivo del potassio sierico durante le prime 4 settimane in base alle caratteristiche del paziente e ai livelli di potassio sierico.

Se il potassio sierico è $> 5,5$ mmol/L, il trattamento con finerenone deve essere sospeso. Occorre seguire le linee guida locali sulla gestione dell'iperkaliemia.

Quando i livelli di potassio sierico sono $\leq 5,0$ mmol/L, il trattamento con finerenone può essere ricominciato con 10 mg una volta al giorno.

Monitoraggio

Il potassio sierico e l'eGFR devono essere nuovamente misurati in tutti i pazienti 4 settimane dopo l'inizio, il riavvio del trattamento o a seguito dell'aumento della dose di finerenone. Successivamente, il potassio sierico deve essere valutato regolarmente e al bisogno in base alle caratteristiche del paziente e ai livelli di potassio sierico (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali concomitanti

Il rischio di iperkaliemia può aumentare anche con l'assunzione concomitante di medicinali che possano aumentare i livelli di potassio sierico (vedere paragrafo 4.5). Vedere anche "Uso concomitante di sostanze che incidono sull'esposizione a finerenone".

Finerenone non deve essere somministrato in concomitanza con

- diuretici risparmiatori di potassio (ad es. amiloride, triamterene) e
- altri antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), ad es. eplerenone, esaxerenone, spironolattone, canrenone.

Finerenone deve essere usato con cautela ed è necessario monitorare il potassio sierico quando assunto in concomitanza con

- integratori di potassio.
- trimetoprim o trimetoprim/sulfametossazolo. Può rendersi necessaria un'interruzione temporanea del trattamento con finerenone.

Compromissione renale

Il rischio di iperkaliemia aumenta con la diminuzione della funzionalità renale. Occorre effettuare un monitoraggio continuo della funzionalità renale, secondo necessità e in base alla pratica standard (vedere paragrafo 4.2).

Inizio del trattamento

Poiché i dati clinici sono limitati, il trattamento con finerenone non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR < 25 mL/min/1,73 m² (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Proseguimento del trattamento

A causa di dati clinici limitati, il trattamento con finerenone deve essere interrotto nei pazienti con malattia renale giunta allo stadio terminale (eGFR < 15 mL/min/1,73 m²).

Compromissione epatica

Il trattamento con finerenone non deve essere iniziato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.2) ma ci si aspetta un aumento significativo dell'esposizione a finerenone.

L'uso di finerenone nei pazienti con compromissione epatica moderata può richiedere un monitoraggio addizionale a causa di un'augmentata esposizione a finerenone. Occorre considerare il monitoraggio addizionale del potassio sierico e un adeguamento del monitoraggio in funzione delle caratteristiche del paziente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza cardiaca

I pazienti con diagnosi di insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione di classe II-IV secondo la New York Heart Association sono stati esclusi dagli studi clinici di fase III (vedere paragrafo 5.1).

Uso concomitante di sostanze che incidono sull'esposizione a finerenone

Inibitori moderati e deboli del CYP3A4

È necessario monitorare il potassio sierico durante l'uso concomitante di finerenone con inibitori moderati o deboli del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Induttori potenti e moderati del CYP3A4

Finerenone non deve essere usato in concomitanza con induttori potenti o moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Pompelmo

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati durante il trattamento con finerenone (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Tossicità embrio-fetale

Finerenone non deve essere usato durante la gravidanza salvo dopo attenta valutazione del beneficio per la madre e del rischio per il feto. Se una donna entra in gravidanza mentre assume finerenone, deve essere informata dei potenziali rischi per il feto.

Le donne in età fertile devono essere avvisate della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con finerenone.

Occorre avvisare le donne di non allattare con latte materno durante il trattamento con finerenone. Vedere paragrafi 4.6 e 5.3 per maggiori informazioni.

Informazioni sugli eccipienti

Kerendia contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Kerendia contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Finerenone viene eliminato quasi esclusivamente attraverso il metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P450 (CYP) (principalmente dal CYP3A4 [90%] e in misura minore dal CYP2C8 [10%]).

Uso concomitante controindicato

Inibitori potenti del CYP3A4

L'uso concomitante di Kerendia con itraconazolo, claritromicina ed altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina o nefazodone) è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poiché ci si attende un notevole aumento dell'esposizione a finerenone.

Uso concomitante non raccomandato

Induttori potenti e moderati del CYP3A4

Kerendia non deve essere usato in concomitanza con rifampicina ed altri potenti induttori del CYP3A4 (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, iperico) o con efavirenz ed altri moderati induttori del CYP3A4. Si prevede che questi induttori del CYP3A4 determinino una notevole riduzione della concentrazione plasmatica di finerenone, con conseguente diminuzione dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

Determinati medicinali che aumentano il potassio sierico

Kerendia non deve essere usato in concomitanza con diuretici risparmiatori di potassio (ad es. amiloride, triamterene) ed altri MRA (ad es. eplerenone, esaxerenone, spironolattone, canrenone). Si prevede che questi medicinali aumentino il rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Pompelmo

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati durante il trattamento con finerenone poiché si prevede un aumento delle concentrazioni plasmatiche di finerenone per inibizione del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori moderati del CYP3A4

Nell'ambito di uno studio clinico, l'uso concomitante di eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento di 3,5 volte dell'AUC e di 1,9 volte della C_{max} di finerenone. In un altro studio clinico, verapamil (compressa a rilascio controllato da 240 mg una volta al giorno) ha indotto un aumento dell'AUC e della C_{max} di finerenone rispettivamente di 2,7 volte e di 2,2 volte.

Dal momento che può verificarsi un aumento del potassio sierico, se ne raccomanda il monitoraggio, specialmente all'inizio del trattamento o in occasione di modifiche del dosaggio di finerenone o dell'inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori deboli del CYP3A4

Le simulazioni di farmacocinetica su base fisiologica (*Physiologically Based Pharmacokinetic, PBPK*) suggeriscono che fluvoxamina (100 mg due volte al giorno) aumenti sia l'AUC (di 1,6 volte) sia la C_{max} (di 1,4 volte) di finerenone.

Dal momento che può verificarsi un aumento del potassio sierico, se ne raccomanda il monitoraggio, specialmente all'inizio del trattamento o in occasione di modifiche del dosaggio di finerenone o dell'inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Determinati medicinali che aumentano il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4)

Ci si attende che l'uso concomitante di Kerendia con integratori di potassio e trimetoprim o trimetoprim/sulfametossazolo aumenti il rischio di iperkaliemia. È richiesto il monitoraggio del potassio sierico.

Può essere necessaria un'interruzione temporanea di Kerendia per la durata del trattamento con trimetoprim o trimetoprim/sulfametossazolo.

Medicinali antipertensivi

Il rischio di ipotensione aumenta con l'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi. In questi pazienti si raccomanda il monitoraggio della pressione sanguigna.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con finerenone (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di finerenone in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Kerendia non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con finerenone. Se una donna entra in gravidanza mentre assume finerenone deve essere informata dei potenziali rischi per il feto (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se finerenone/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di finerenone/metaboliti nel latte. I cuccioli di ratto esposti per questa via hanno manifestato reazioni avverse (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Kerendia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

Non esistono nell'uomo dati relativi all'effetto di finerenone sulla fertilità.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato una compromissione della fertilità femminile a esposizioni considerate superiori alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kerendia non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più frequentemente riportata in corso di trattamento con finerenone è stata l'iperkaliemia (14,0%). Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate, *Iperkaliemia*" di seguito e il paragrafo 4.4.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La sicurezza di finerenone in pazienti con malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease, CKD*) e diabete di tipo 2 (*Type 2 Diabetes, T2D*) è stata valutata in 2 studi pivotal di fase III, FIDELIO-DKD (*Diabetic Kidney Disease, nefropatia diabetica*) e FIGARO-DKD. Nello studio FIDELIO-DKD, 2827 pazienti hanno ricevuto finerenone (10 o 20 mg una volta al giorno) per una durata media del trattamento di 2,2 anni. Nello studio FIGARO-DKD, 3683 pazienti hanno ricevuto finerenone (10 o 20 mg una volta al giorno) per una durata media di trattamento di 2,9 anni.

Le reazioni avverse osservate sono elencate nella tabella 3, secondo la classificazione per sistemi e organi e la convenzione sulla frequenza MedDRA.

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alla frequenza in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperkaliemia	Iponatriemia Iperuricemia	
Patologie vascolari		Ipotensione	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	
Esami diagnostici		Velocità di filtrazione glomerulare ridotta	Emoglobina ridotta

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Iperkaliemia

Dai dati aggregati degli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, eventi di iperkaliemia sono risultati nel 14,0% dei pazienti trattati con finerenone rispetto al 6,9% di quelli trattati con placebo. Nel primo mese di trattamento con finerenone si è osservato un aumento medio del potassio sierico dal basale rispetto al placebo pari a 0,17 mmol/L, che si è poi mantenuto stabile. La maggior parte degli eventi di iperkaliemia nei pazienti trattati con finerenone è stata di intensità da lieve a moderata e si è risolta.

Eventi gravi di iperkaliemia sono stati riportati più frequentemente per finerenone (1,1%) che per il placebo (0,2%). Concentrazioni di potassio sierico $> 5,5$ mmol/L e $> 6,0$ mmol/L sono state riportate, rispettivamente, nel 16,8% e 3,3% dei pazienti trattati con finerenone e nel 7,4% e 1,2% di quelli trattati con placebo. Il tasso di iperkaliemia con conseguente interruzione permanente del trattamento registrato nei pazienti che hanno ricevuto finerenone è stato del 1,7%, rispetto allo 0,6% nel gruppo placebo. Il tasso di ospedalizzazione per iperkaliemia è stato dell'0,9% e dello 0,2% rispettivamente nel gruppo finerenone rispetto al gruppo placebo.

Per le raccomandazioni specifiche vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Ipotensione

Dai dati aggregati degli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, eventi di ipotensione sono risultati nel 4,6% dei pazienti trattati con finerenone rispetto al 3,0% di quelli trattati con placebo. In 3 pazienti ($< 0,1\%$), il trattamento con finerenone è stato interrotto permanentemente a causa di ipotensione. Il tasso di ospedalizzazione per ipotensione è risultato identico nei pazienti che ricevevano finerenone o placebo ($< 0,1\%$).

La maggior parte degli eventi di ipotensione nei pazienti trattati con finerenone è stata di intensità da lieve a moderata e si è poi risolta. Si sono registrati un calo della pressione arteriosa sistolica media di 2-4 mm Hg e un calo pressorio diastolico medio di 1-2 mm Hg al 1° mese, con valori che si sono mantenuti stabili successivamente.

Iperuricemia

Dai dati aggregati degli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, eventi di iperuricemia sono risultati nel 5,1% dei pazienti trattati con finerenone rispetto al 3,9% di quelli trattati con placebo. Tutti gli eventi sono stati non gravi e non hanno determinato l'interruzione permanente del trattamento nei pazienti che ricevevano finerenone. Nel gruppo finerenone si è osservato un aumento medio dell'acido

urico sierico dal basale pari a 0,3 mg/dL rispetto al placebo fino al 16° mese, che si è poi attenuato nel tempo. Non è stata osservata alcuna differenza tra il gruppo finerenone e il gruppo placebo per gli eventi di gotta riportati (3,0%).

Velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ridotta

Dai dati aggregati degli studi FIDELIO-DKD e FIGARO DKD, eventi di riduzione della GFR sono risultati nel 5,3% dei pazienti trattati con finerenone rispetto al 4,2% di quelli trattati con placebo. Il tasso di eventi di riduzione della GFR con conseguente interruzione permanente del trattamento è stato lo stesso nei pazienti che hanno ricevuto finerenone o placebo (0,2%). Il tasso di ospedalizzazione per riduzione della GFR è stato lo stesso nei pazienti che hanno ricevuto finerenone o placebo (<0,1%). La maggior parte degli eventi di riduzione della GFR nei pazienti trattati con finerenone è stata di intensità lieve o moderata e si è risolta. I pazienti sottoposti a trattamento con finerenone hanno presentato un'iniziale riduzione della eGFR (mediante di 2 mL/min/1,73 m²) che, rispetto al placebo, si è attenuata nel corso del tempo. Tale riduzione è sembrata reversibile durante il trattamento continuo.

Emoglobina ridotta

Dai dati aggregati degli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, finerenone è risultato associato a una diminuzione assoluta, corretta per il placebo, dell'emoglobina media di 0,15 g/dL e dell'ematocrito medio dello 0,5% dopo 4 mesi di trattamento. La segnalazione degli eventi di anemia è risultata lcomparabile nei pazienti trattati con finerenone (6,5%) e nei pazienti trattati con placebo (6,1%). La frequenza degli eventi gravi di anemia è risultata bassa sia nei pazienti trattati con finerenone che nei pazienti trattati con placebo (0,5%). I cambiamenti nell'emoglobina e nell'ematocrito sono risultati transitori e hanno raggiunto livelli comparabili a quelli osservati nel gruppo trattato con placebo dopo circa 2432 mesi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

E' prevedibile che la manifestazione più probabile di un sovradosaggio sia l'iperkaliemia. In caso di sviluppo di iperkaliemia, si dovrà avviare il trattamento standard.

A causa della frazione legata alle proteine plasmatiche, pari a circa il 90%, è improbabile che finerenone possa essere efficacemente rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici, antagonisti dell'aldosterone, codice ATC: C03DA05

Meccanismo d'azione

Finerenone è un antagonista selettivo del recettore dei mineralcorticoidi (MR) non steroideo. Il recettore MR viene attivato da aldosterone e cortisolo e modula la trascrizione genica. Il legame di finerenone con il MR determina la formazione di uno specifico complesso ligando-recettore che blocca il reclutamento di co-attivatori trascrizionali coinvolti nell'espressione di mediatori proinfiammatori e profibrotici.

Effetti farmacodinamici

In FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, studi di fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in pazienti adulti affetti da CKD e T2D, la riduzione relativa corretta per il placebo del rapporto urinario albumina/creatinina (UACR) nei pazienti randomizzati a finerenone è stata rispettivamente del 31% e del 32% al mese 4, e l'UACR si è mantenuto ridotto per tutta la durata dei due studi.

Nello studio ARTS-DN, uno studio di fase IIb multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti adulti affetti da CKD e T2D, la riduzione relativa corretta per il placebo del rapporto UACR al giorno 90 è stata, rispettivamente, del 25% e 38% nei pazienti trattati con finerenone 10 mg e 20 mg una volta al giorno.

Elettrofisiologia cardiaca

Uno studio dedicato al QT in 57 partecipanti sani ha dimostrato che finerenone non ha alcun effetto sulla ripolarizzazione cardiaca. Non si sono evidenziati segni di prolungamento del QT/QTc con finerenone dopo dosi singole di 20 mg (terapeutico) o 80 mg (sovraterapeutico).

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD hanno esaminato l'effetto di finerenone rispetto al placebo su esiti renali e cardiovascolari (CV) in pazienti adulti con CKD e T2D.

I pazienti dovevano essere in corso di trattamento standard utilizzando la dose massima tollerata e approvata di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o di un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB).

I pazienti con diagnosi di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta di classe II-IV secondo la New York Heart Association sono stati esclusi alla luce della raccomandazione di classe IA per la terapia con MRA.

Nello studio FIDELIO-DKD, i pazienti erano eleggibili in base all'evidenza di albuminuria persistente (da > 30 mg/g a 5 000 mg/g), eGFR compresa tra 25 e 75 mL/min/1,73 m² e potassio sierico ≤ 4,8 mmol/L allo screening;

L'endpoint primario era un composito del tempo alla prima occorrenza di insufficienza renale (definita come dialisi cronica o trapianto di rene o come diminuzione sostenuta della eGFR a < 15 mL/min/1,73 m² per almeno 4 settimane), riduzione sostenuta della eGFR di almeno il 40% rispetto al basale per almeno 4 settimane o morte per causa renale. Il principale endpoint secondario era un composito del tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico (IM) non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

In totale, 5 674 pazienti sono stati assegnati casualmente a ricevere finerenone (N = 2 833) o placebo (N = 2 841) e sono stati inclusi nelle analisi. La durata mediana del follow-up è stata di 2,6 anni. Durante lo studio la dose di finerenone o placebo poteva essere aggiustata tra 10 mg e 20 mg una volta al giorno principalmente in funzione della concentrazione di potassio sierico. Al mese 24, tra i soggetti in trattamento con finerenone, il 67% era trattato con 20 mg una volta al giorno, il 30% con 10 mg una volta al giorno e il 3% era in fase di interruzione del trattamento.

Alla fine dello studio, lo stato vitale è stato ottenuto per il 99,7% dei pazienti. La popolazione dello studio era composta da bianchi per il 63%, da asiatici per il 25% e da neri per il 5%. L'età media al momento dell'arruolamento era di 66 anni e il 70% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, l'eGFR media era di 44,3 mL/min/1,73 m², il 55% dei pazienti presentava una eGFR < 45 mL/min/1,73 m², il rapporto UACR mediano era di 852 mg/g e la media di HbA1c era 7,7%; il 46% dei pazienti aveva una storia di malattia CV aterosclerotica, il 30% una storia di malattia coronarica, l'8% una storia di insufficienza cardiaca; la pressione arteriosa media era di 138/76 mm Hg. La durata media del T2D al basale era di 16,6 anni, ed è stata riportata una storia di retinopatia diabetica e neuropatia diabetica nel 47% e 26% dei pazienti, rispettivamente. Al basale, quasi tutti i pazienti erano in trattamento con ACEi (34%) o ARB (66%) e il 97% dei pazienti

assumeva uno o più medicinali antidiabetici (insulina [64%], biguanidi [44%], agonisti del recettore per il *glucagon-like peptide-1* [GLP1] [7%], inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 [SGLT2] [5%]). Gli altri medicinali più frequentemente assunti al basale erano rappresentati da statine (74%) e bloccanti dei canali del calcio (63%).

Una differenza statisticamente significativa a favore di finerenone è stata dimostrata per l'endpoint primario composito e per l'endpoint secondario principale composito (vedere figura 1/tabella 4 di seguito). L'effetto del trattamento sull'endpoint primario e sull'endpoint secondario principale è risultato, in generale, coerente tra i vari sottogruppi, ivi compresi regione, eGFR, UACR, pressione arteriosa sistolica e HbA1c al basale.

Nello studio FIGARO-DKD, i pazienti erano eleggibili in base all'evidenza di albuminuria persistente con UACR ≥ 30 mg/g e < 300 mg/g ed eGFR compresa tra 25 e 90 mL/min/1,73 m² o con UACR ≥ 300 mg/g ed eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² allo screening. I pazienti dovevano anche avere, allo screening, un valore di potassio sierico $\leq 4,8$ mmol/L.

L'endpoint primario era un composito del tempo alla prima occorrenza di morte CV, IM non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. L'endpoint secondario era un composito del tempo all'insufficienza renale, riduzione sostenuta dell'eGFR pari o superiore al 40% rispetto al basale per almeno 4 settimane, o morte renale

In totale, 7 532 pazienti sono stati assegnati casualmente a ricevere finerenone (N = 3 686) o placebo (N = 3 666) e sono stati inclusi nelle analisi. La durata mediana del follow-up è stata di 3,4 anni. Durante lo studio la dose di finerenone o placebo poteva essere aggiustata tra 10 mg e 20 mg una volta al giorno principalmente in funzione della concentrazione di potassio sierico. Al mese 24, tra i soggetti in trattamento con finerenone, l'82% era trattato con 20 mg una volta al giorno, il 15% con 10 mg una volta al giorno e il 3% era in fase di interruzione del trattamento. Alla fine dello studio, lo stato vitale è stato ottenuto per il 99,8% dei pazienti. La popolazione dello studio era composta da bianchi per il 72%, da asiatici per il 20% e da neri per il 4%. L'età media al momento dell'arruolamento era di 64 anni e il 69% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, l'eGFR media era di 67,8 mL/min/1,73 m², il 62% dei pazienti presentava una eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m², il rapporto UACR mediano era di 308 mg/g e la media di HbA1c era 7,7%; il 45% dei pazienti aveva una storia di malattia CV aterosclerotica, l'8% una storia di insufficienza cardiaca e la pressione arteriosa media era di 136/77 mmHg. La durata media del T2D al basale era di 14,5 anni ed è stata riportata una storia di retinopatia diabetica e neuropatia diabetica rispettivamente nel 31% e 28% dei pazienti. Al basale, quasi tutti i pazienti erano in trattamento con ACEi (43%) o ARB (57%) e il 98% dei pazienti assumeva uno o più medicinali antidiabetici (insulina [54%], biguanidi [69%], agonisti del recettore per il *glucagon-like peptide-1* [GLP1] [7%], inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 [SGLT2] [8%]). Gli altri medicinali più frequentemente assunti al basale erano rappresentati da statine (71%). Una differenza statisticamente significativa a favore di finerenone è stata dimostrata per l'endpoint primario composito cardiovascolare (vedere figura 2/tabella 5 di seguito). L'effetto del trattamento sull'endpoint primario è risultato coerente tra i vari sottogruppi, ivi compresi regione, eGFR, UACR, pressione arteriosa sistolica e HbA1c al basale. Un'incidenza inferiore dell'endpoint secondario composito di insufficienza renale, riduzione sostenuta dell'eGFR pari o superiore al 40% o morte renale è stata osservata nel gruppo finerenone rispetto al placebo ma tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica (vedere tabella 5 di seguito). L'effetto del trattamento per l'endpoint secondario composito renale è stato coerente tra i sottogruppi di eGFR al basale, ma per il sottogruppo di pazienti con UACR < 300 mg/g il valore di HR è stato di 1,16 (95% IC 0,91; 1,47) e per il sottogruppo di pazienti con UACR ≥ 300 mg/g il valore di HR è stato di 0,74 (95% IC 0,62; 0,90). Ulteriori endpoint secondari prespecificati di tempo all'evento sono inclusi nella tabella 5.

Tabella 4: Analisi dell'endpoint primario e degli endpoint secondari di tempo all'evento (e dei loro singoli componenti) nello studio di fase III FIDELIO-DKD

	Kerendia* (N = 2 833)		Placebo (N = 2 841)		Effetto del trattamento
	N (%)	Eventi/100 a-p	N (%)	Eventi/100 a-p	HR (IC al 95%)
Endpoint primario composito renale e suoi componenti					
Composito di insufficienza renale, riduzione sostenuta di eGFR \geq 40% o morte renale	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
Insufficienza renale	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
Riduzione sostenuta di eGFR \geq 40%	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
Morte renale	2 (<0,1)	-	2 (<0,1)	-	-
Endpoint secondario principale composito CV e suoi componenti					
Composito di morte CV, IM non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
Morte CV	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
IM non fatale	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
Ictus non fatale	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)
Endpoint secondari di efficacia					
Mortalità per qualsiasi causa	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07)**
Ospedalizzazione per qualsiasi causa	1 263 (44,6)	22,56	1 321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02)**
Composito di insufficienza renale, riduzione sostenuta di eGFR \geq 57% o morte renale	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90) **

* Trattamento con 10 o 20 mg una volta al giorno in aggiunta alle dosi massime tollerate approvate di ACEi o ARB.

** p = non statisticamente significativo dopo aggiustamento per i test multipli

IC: intervallo di confidenza

HR: rapporto di rischio

a-p: anni-paziente

Figura 1: Tempo alla prima occorrenza di insufficienza renale, riduzione sostenuta di eGFR $\geq 40\%$ dal basale o morte renale nello studio FIDELIO-DKD

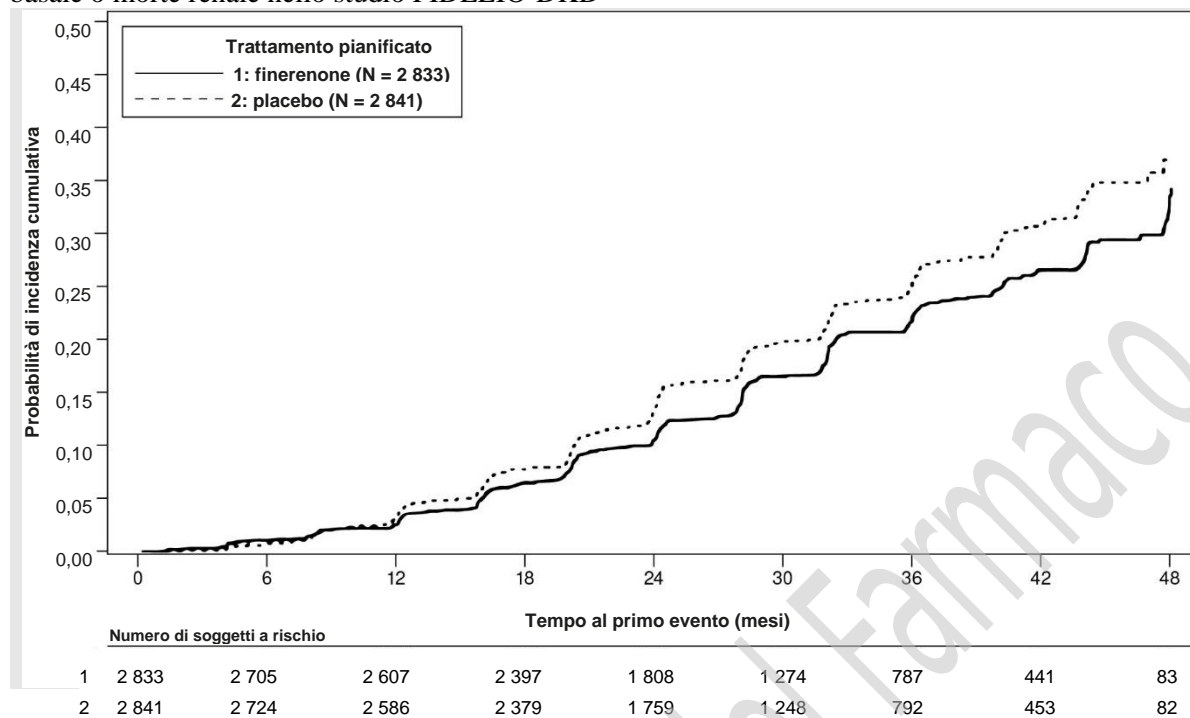


Tabella 5: Analisi dell'endpoint primario e degli endpoint secondari di tempo all'evento (e dei loro singoli componenti) nello studio di fase III FIGARO-DKD

	Kerendia* (N = 3 686)		Placebo (N = 3 666)		Effetto del trattamento
	N (%)	Eventi/100 a-p	N (%)	Eventi/100 a-p	HR (IC al 95%)
Endpoint primario composito CV e suoi componenti					
Composito di morte CV, IM non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76; 0,98) p = 0,0264
Morte CV	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74; 1,09)
IM non fatale	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76; 1,31)
Ictus non fatale	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74; 1,26)
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56; 0,90)
Endpoint secondario composito renale e suoi componenti					
Composito di insufficienza renale, riduzione sostenuta di eGFR \geq 40% o morte renale	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76; 1,01) p = 0,0689 **
Insufficienza renale	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49; 1,05)
Riduzione sostenuta di eGFR \geq 40%	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75; > 1,00)
Morte renale	0	-	2 (< 0,1)	-	-
Endpoint secondari di efficacia					
Mortalità per qualsiasi causa	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77; 1,04) **
Ospedalizzazione per qualsiasi causa	1 573 (42,7)	16,91	1 605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90; 1,04) **
Composito di insufficienza renale, riduzione sostenuta di eGFR \geq 57% o morte renale	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60; 0,99) **

* Trattamento con 10 o 20 mg una volta al giorno in aggiunta alle dosi massime tollerate approvate di ACEi o ARB.

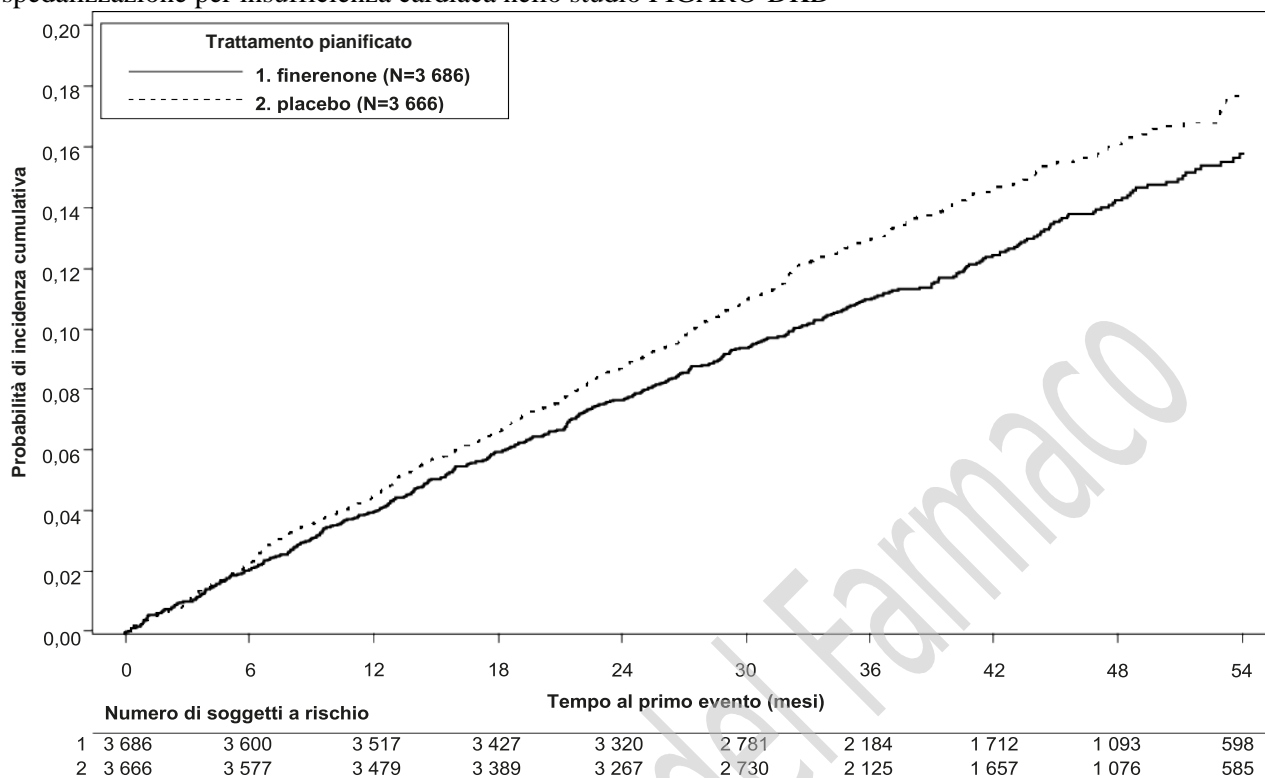
** non statisticamente significativo dopo aggiustamento per i test multipli

IC: intervallo di confidenza

HR: rapporto di rischio

a-p: anni-paziente

Figura 2: Tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nello studio FIGARO-DKD



Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kerendia in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia renale cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, finerenone viene assorbito quasi completamente. L'assorbimento avviene rapidamente con raggiungimento delle massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) tra 0,5 e 1,25 ore dopo l'assunzione della compressa in condizioni di digiuno. La biodisponibilità assoluta di finerenone è del 43,5%, dovuta al metabolismo di primo passaggio nella parete intestinale e nel fegato. Finerenone è un substrato del trasportatore di efflusso glicoproteina P *in vitro*, ma ciò non è considerato rilevante per l'assorbimento *in vivo* a causa dell'elevata permeabilità di finerenone.

Effetto del cibo

L'assunzione con cibo ad alto contenuto di grassi e calorie ha aumentato l'AUC di finerenone del 21%, ha ridotto la C_{max} del 19% e ha prolungato il tempo necessario al raggiungimento della C_{max} a 2,5 ore. Poiché questi risultati non sono considerati clinicamente rilevanti, finerenone può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) di finerenone è di 52,6 L. *In vitro*, il legame di finerenone alle proteine plasmatiche umane è del 91,7%, con l'albumina sierica come principale proteina di legame.

Biotrasformazione

Il metabolismo di finerenone è mediato dal CYP3A4 approssimativamente per il 90% e dal CYP2C8 per il 10%. Nel plasma sono stati ritrovati quattro metaboliti principali, tutti farmacologicamente inattivi.

Eliminazione

L'eliminazione di finerenone dal plasma avviene rapidamente, con un'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 2-3 ore. La clearance di finerenone dalla circolazione sistemica è, all'incirca, di 25 L/h. La dose somministrata è stata escreta con le urine per l'80% circa, mentre circa il 20% della dose è stato escreto attraverso le feci. L'escrezione è avvenuta quasi esclusivamente sotto forma di metaboliti, mentre l'escrezione di finerenone immodificato rappresenta una via minore (< 1% della dose nelle urine a causa della filtrazione glomerulare, < 0,2% nelle feci).

Linearità

La farmacocinetica di finerenone è lineare nel range di dosi studiato da 1,25 a 80 mg somministrati come compressa monodose.

Popolazioni speciali

Anziani

Dei 2 827 pazienti che hanno ricevuto finerenone nello studio FIDELIO-DKD, il 58% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 15% un'età pari o superiore a 75 anni. Dei 3 683 pazienti che hanno ricevuto finerenone nello studio FIGARO-DKD, il 52% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 13% un'età pari o superiore a 75 anni.

In entrambi gli studi, complessivamente, non è stata osservata alcuna differenza in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti e quelli più giovani.

Nell'ambito di uno studio di fase I (N = 48) i partecipanti sani anziani (≥ 65 anni di età) hanno presentato maggiori concentrazioni plasmatiche di finerenone rispetto ai partecipanti sani giovani (≤ 45 anni di età), con valori medi di AUC e C_{max} superiori rispettivamente del 34% e 51% negli anziani (vedere paragrafo 4.2). Le analisi farmacocinetiche di popolazione non hanno identificato l'età come covariata per l'AUC o la C_{max} di finerenone.

Compromissione renale

La compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CL_{CR}] compresa tra 60 e < 90 mL/min) non ha influito né sull'AUC né sulla C_{max} di finerenone.

Se confrontato con i pazienti con funzionalità renale normale ($CL_{CR} \geq 90$ mL/min), l'effetto della compromissione renale moderata (CL_{CR} compresa tra 30 e < 60 mL/min) o grave ($CL_{CR} < 30$ mL/min) sull'AUC di finerenone è risultato simile, con incrementi del 34-36%. La compromissione renale moderata o grave non ha avuto effetti sulla C_{max} (vedere paragrafo 4.2).

A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è prevedibile che finerenone non sia dializzabile.

Compromissione epatica

Non vi sono state variazioni nell'esposizione a finerenone nei pazienti cirrotici con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti cirrotici con compromissione epatica moderata, l'AUC totale e l'AUC di finerenone libero sono aumentate, rispettivamente, del 38% e 55%, mentre nessuna variazione nella C_{max} è stata osservata rispetto ai controlli sani (vedere paragrafo 4.2).

Non vi sono dati in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Peso corporeo

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno identificato il peso corporeo come covariata per la C_{max} di finerenone. La C_{max} di un soggetto con peso corporeo di 50 kg è stata stimata essere superiore del 38-51% rispetto a un soggetto di 100 kg. Non si rende necessario alcun aggiustamento della dose in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

La relazione tra concentrazione ed effetto nel tempo per il rapporto UACR è stata caratterizzata da un modello dell'effetto massimo indicante la saturazione ad esposizioni elevate. Il tempo necessario per ottenere il pieno (99%) effetto del farmaco sul rapporto UACR allo stato stazionario previsto dal modello è stato di 138 giorni. L'emivita farmacocinetica è risultata di 2-3 ore e lo stato stazionario farmacocinetico è stato raggiunto dopo 2 giorni, il che indica un effetto indiretto e ritardato sulle risposte farmacodinamiche.

Studi clinici senza interazioni farmacologiche rilevanti

L'uso concomitante di gemfibrozil (600 mg due volte al giorno), un potente inibitore del CYP2C8, ha mediamente aumentato l'AUC e la C_{max} di finerenone di 1,1 volte e di 1,2 volte, rispettivamente. Tale risultato non è considerato clinicamente rilevante.

Il trattamento pregresso e concomitante con l'inibitore della pompa protonica omeprazolo (40 mg una volta al giorno) non ha avuto alcun effetto sull'AUC media e sulla C_{max} media di finerenone.

L'uso concomitante degli antiacidi alluminio idrossido e magnesio idrossido (70 mVal) non ha avuto effetti sull'AUC media di finerenone mentre ne ha ridotto la C_{max} media del 19%, il che non è considerato clinicamente rilevante.

Un regime a dosi multiple da 20 mg di finerenone somministrato una volta al giorno per 10 giorni non ha avuto effetti rilevanti sull'AUC di midazolam usato come substrato marcatore per CYP3A4 *in vivo*. Può pertanto essere esclusa un'inibizione o induzione clinicamente rilevante del CYP3A4 ad opera di finerenone.

Inoltre, una singola dose di 20 mg di finerenone non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'AUC e sulla C_{max} di repaglinide usato come substrato marcatore per CYP2C8. Perciò, finerenone non inibisce il CYP2C8.

L'assenza di reciproca interazione farmacocinetica è stata dimostrata per finerenone e warfarin, substrato per il CYP2C9, e per finerenone e digossina, substrato per la P-gp.

Dosi multiple di finerenone a 40 mg una volta al giorno non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sull'AUC e la C_{max} di rosuvastatina, substrato per la proteina di resistenza al carcinoma mammario (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) e per i polipeptidi trasportatori di anioni organici (*Organic Anion Transporting Polypeptides*, OATP).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per singola dose, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, fototossicità, potenziale cancerogeno e fertilità maschile e femminile.

Tossicità per dosi ripetute

Nei cani è stata osservata una riduzione del peso e delle dimensioni della prostata a un' AUC_{libera} di circa 10-66 volte quella nell'uomo. La dose senza alcun reperto fornisce un margine di sicurezza pari a circa 2.

Potenziale cancerogeno

Negli studi di cancerogenicità a due anni, finerenone non ha mostrato un potenziale cancerogeno nei ratti maschi e femmine né nei topi femmine. Nei topi maschi finerenone ha determinato un incremento di adenoma delle cellule di Leydig a dosi corrispondenti a 26 volte l' AUC_{libera} nell'uomo, mentre non ha provocato tumori ad una dose corrispondente a 17 volte l' AUC_{libera} nell'uomo. Considerando la nota predisposizione dei roditori allo sviluppo di questi tumori e il meccanismo farmacologico a dosi sovratrapuntive nonché adeguati margini di sicurezza, l'aumento di tumori delle cellule di Leydig nei topi maschi non è considerato clinicamente rilevante.

Tossicità dello sviluppo

Nello studio di tossicità embrio-fetale nei ratti, finerenone ha fatto registrare un ridotto peso placentare e segni di tossicità fetale, ivi compresi ridotto peso fetale e ritardata ossificazione alla dose tossica materna di 10 mg/kg/die, corrispondente a un' AUC_{libera} 19 volte superiore a quella negli esseri umani. A 30 mg/kg/die, l'incidenza di variazioni viscerali e scheletriche è risultata aumentata (lieve edema, cordone ombelicale accorciato, fontanella di dimensioni lievemente aumentate), e un feto ha manifestato complesse malformazioni compresa una malformazione rara (arco aortico doppio) a un' AUC_{libera} di circa 25 volte quella nell'uomo. Le dosi senza alcun reperto (basse dosi nei ratti, alte dosi nei conigli) hanno fatto derivare margini di sicurezza basati sull' AUC_{libera} pari a 10-20 volte. Pertanto, i risultati osservati nei ratti non inducono sospetti per un danno fetale.

Quando i ratti sono stati esposti durante la gravidanza e l'allattamento nel corso dello studio di tossicità dello sviluppo pre- e post-natale, un aumento della mortalità dei cuccioli e altri effetti avversi (ridotto peso dei cuccioli, ritardato dispiegamento del padiglione auricolare) sono stati osservati a circa 4 volte l' AUC_{libera} attesa per l'uomo. Inoltre, la prole ha evidenziato un lieve aumento dell'attività locomotoria, senza tuttavia presentare altre alterazioni neurocomportamentali, a partire da circa 4 volte l' AUC_{libera} attesa per l'uomo. Le dosi senza reperto hanno fatto derivare un margine di sicurezza basato sull' AUC_{libera} pari a circa 2. L'aumentata attività locomotoria nella prole potrebbe essere indicativa di un potenziale rischio per il feto. Inoltre, in considerazione dei risultati osservati nei cuccioli, non è possibile escludere il rischio per il neonato/lattante allattato al seno.

Fertilità femminile

Finerenone ha determinato una riduzione della fertilità femminile (ridotto numero di corpi lutei e siti di impianto) come pure segni di tossicità embrionale precoce (aumento delle perdite post-impianto e ridotto numero di feti vitali) a circa 21 volte l' AUC_{libera} umana. Oltre ciò, si è riscontrata una diminuzione del peso ovarico a circa 17 volte l' AUC_{libera} umana. A 10 volte l' AUC_{libera} umana non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità femminile né sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Pertanto, i risultati osservati nei ratti femmina sono di scarsa rilevanza clinica (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa 2910
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Sodio laurilsolfato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 2910
Titanio diossido
Talco

Kerendia 10 mg compresse rivestite con film
Ossido di ferro rosso (E 172)

Kerendia 20 mg compresse rivestite con film
Ossido di ferro giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister calendario trasparenti in PVC/PVDC/alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film.
Confezioni da 14, 28 o 98 compresse rivestite con film.

Blister trasparenti in PVC/PVDC/alluminio perforati divisibili per dose unitaria contenenti
10 x 1 compressa rivestita con film. Confezione da 100 x 1 compressa rivestita con film.

Flacone bianco opaco in HDPE con tappo a vite a prova di bambino in polipropilene bianco opaco con
guarnizione incorporata. Confezione da 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità
alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kerendia 10 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1616/001-005

Kerendia 20 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1616/006-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).