

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг. Ова ќе овозможи брзо идентификување на нови безбедносни информации. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции. Видете во делот 4.8 за тоа како да ги пријавите несаканите реакции.

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Kerendia® / Керендиа 10 mg, 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Керендиа 10 mg филм – обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg финеренон.

Експципиент со познат ефект:

Секоја филм-обложена таблета содржи 45 mg лактоза (како монохидрат), види дел 4.4.

Керендиа 20 mg филм – обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 20 mg финеренон.

Експципиент со познат ефект:

Секоја филм-обложена таблета содржи 40 mg лактоза (како монохидрат), види дел 4.4.

За целосна листа на експципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Керендиа 10 mg филм – обложени таблети

Розова, овално-издолжена филм-обложена таблета со должина од 10 mm и ширина од 5 mm, со ознака „10“ на едната страна и „FI“ на другата страна.

Керендиа 20 mg филм – обложени таблети

Жолта, овално-издолжена филм-обложена таблета со должина од 10 mm и ширина од 5 mm, со ознака „20“ на едната страна и „FI“ на другата страна.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Керендиа е индицирана за третман на хронична бубрежна болест (со албуминурија) кај возрасни пациенти со дијабетес тип 2.

За резултатите за бубрежните и кардиоваскуларни исходи во студиите видете во дел 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачаната таргет доза е 20 mg финеренон еднаш дневно.
Максималната препорачана доза е 20 mg финеренон еднаш дневно.

Почеток на третманот

За да се започне со третман со финеренон и да се одреди почетната доза, потребно е да се одреди вредноста на серумскиот калиум и стапка на гломеруларна филтрација (eGFR).
Ако серумскиот калиум е $\leq 4,8$ mmol/L, може да се започне со третман со финеренон. За следење на серумскиот калиум, видете подолу „Продолжување на третманот“.

Ако серумскиот калиум е $> 4,8$ до $5,0$ mmol/L, може да се размисли за започнување на третманот со финеренон со дополнително следење на серумскиот калиум во првите 4 недели врз основа на карактеристиките на пациентот и нивото на серумскиот калиум (види дел 4.4).

Ако серумскиот калиум е $> 5,0$ mmol/L, не треба да се започне со третман со финеренон (види дел 4.4).

Препорачаната почетна доза на финеренон се базира на eGFR и е претставена во табела 1.

Табела 1: Почеток на третманот со финеренон и препорачана доза

eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Почетна доза (еднаш дневно)
≥ 60	20 mg
≥ 25 до < 60	10 mg
< 25	Не се препорачува

Продолжување на третманот

Серумскиот калиум и eGFR треба повторно да се одредат 4 недели по започнувањето или повторното започнување на третманот со финеренон или зголемувањето на дозата (види табела 2 за да се утврди продолжување на третманот со финеренон и прилагодување на дозата).

Потоа, серумскиот калиум треба да се одредува периодично или по потреба според карактеристиките на пациентот.

Види дел 4.4 и 4.5 за повеќе информации.

Табела 2: Продолжување на третманот со финеренон и прилагодување на дозата

		Моменталната доза на финеренон (еднаш дневно)	
		10 mg	20 mg
Моментален серумски калиум (mmol/L)	≤ 4.8	Зголемување до 20 mg финеренон, еднаш дневно *	Одржувајте 20 mg еднаш дневно
	> 4.8 до 5.5	Одржувајте на 10 mg, еднаш дневно	Одржувајте 20 mg еднаш дневно
	> 5.5	Прекинете го финеренон. Размислете за повторно започнување со 10 mg еднаш дневно кога серумскиот калиум е $\leq 5,0$ mmol/L.	Прекинете го финеренон. Повторно започнете со 10 mg еднаш дневно кога серумскиот калиум е $\leq 5,0$ mmol/L.

* одржувајте 10 mg еднаш на ден, ако eGFR е намален за $> 30\%$ во споредба со претходното мерење

Пропуштена доза

Пропуштена доза треба да се земе веднаш штом пациентот ќе забележи, но само истиот ден. Пациентот не треба да зема 2 дози за да ја надомести пропуштената доза.

Специјални популации

Постари

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти (види дел 5.2).

Бубрежно оштетување

Почеток на третманот

Кај пациенти со $eGFR < 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, третманот со финеренон не треба да се започнува поради ограничени клинички податоци (види дел 4.4 и 5.2).

Продолжување на третманот

Кај пациенти со $eGFR \geq 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, третманот со финеренон може да се продолжи со прилагодување на дозата во зависност од серумскиот калиум. eGFR треба да се одредува 4 недели по започнувањето за да се утврди дали почетната доза може да се зголеми до препорачаната дневна доза од 20 mg (види „Дозирање, продолжување на третманот“ и табела 2).

Поради ограничените клинички податоци, третманот со финеренон треба да се прекине кај пациенти кои прогресирале во краен стадиум на бубрежна болест ($eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (види дел 4.4).

Хепатално оштетување

Пациенти со

- тешко хепатално оштетување:

Не треба да се започне со финеренон (види дел 4.4 и 5.2). Нема достапни податоци.

- умерено хепатално оштетување:

Не е потребно прилагодување на почетната доза. Размислете за дополнително следење на серумскиот калиум и прилагодете го мониторингот според карактеристиките на пациентот (види дел 4.4 и 5.2).

- благо хепатално оштетување:

Не е потребно прилагодување на почетната доза.

Истовремени лекови

Кај пациенти кои земаат финеренон истовремено со умерени или слаби инхибитори на CYP3A4, додатоци на калиум, триметоприм или триметоприм/сулфаметоксазол, треба да се земе предвид дополнително следење на серумскиот калиум и прилагодување на мониторингот според карактеристиките на пациентот (види дел 4.4). Одлуките за третман со финеренон треба да се донесат според табела 2 („Дозирање, продолжување на третманот“).

Може да биде неопходно привремено прекинување на финеренон, кога пациентите треба да земаат триметоприм или триметоприм/сулфаметоксазол. Види дел 4.4 и 4.5 за повеќе информации.

Телесна тежина

Не е потребно прилагодување на дозата врз основа на телесната тежина (види дел 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на финеренон кај деца и адолесценти на возраст под 18 години сè уште не се утврдени. Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Орална употреба

Таблетите може да се земаат со чаша вода и со или без храна (види дел 5.2).

Таблетите не треба да се земаат со грејпфрут или сок од грејпфрут (види дел 4.5).

Скргшени таблети

За пациенти кои не можат да голтаат цели таблети, таблетите Kerendia може да се здробат и да се мешаат со вода или мека храна, како што е пире од јаболка, директно пред орална употреба (види дел 5.2).

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.
- Истовремен третман со силни инхибитори на CYP3A4 (види дел 4.5), на пр.
 - итраконазол
 - кетоконазол
 - ритонавир
 - нелфинавир
 - кобицистат
 - кларитромицин
 - телитромицин
 - нефазодон
- Адисонова болест

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперкалиемија

Хиперкалиемија е забележана кај пациенти третирани со финеренон (види дел 4.8).

Некои пациенти се изложени на поголем ризик да развијат хиперкалиемија.

Фактори на ризик вклучуваат низок eGFR, повисок серумски калиум и претходни епизоди на хиперкалиемија. Кај овие пациенти треба да се размислува за почесто следење.

Започнување и продолжување на третманот (види дел 4.2)

Ако серумскиот калиум е $> 5,0 \text{ mmol/L}$, не треба да се започне со третман со финеренон.

Ако серумскиот калиум е $> 4,8$ до $5,0 \text{ mmol/L}$, може да се размисли за започнување на третманот со финеренон со дополнително следење на серумскиот калиум во првите 4 недели врз основа на карактеристиките на пациентот и нивото на серумскиот калиум.

Ако серумскиот калиум е $> 5,5 \text{ mmol/L}$, третманот со финеренон треба да се прекине. Треба да се следат локалните упатства за лекување на хиперкалиемија.

Откако серумскиот калиум ќе биде $\leq 5,0 \text{ mmol/L}$, третманот со финеренон може да се започне повторно со 10 mg еднаш дневно.

Мониторинг

Серумскиот калиум и eGFR треба повторно да се одредуваат кај сите пациенти 4 недели по започнувањето, повторно започнување или при зголемување на дозата на финеренон. Потоа,



серумскиот калиум треба да се мониторира периодично и по потреба според карактеристиките на пациентот и нивото на серумскиот калиум (види дел 4.2).

Конкоминантна употреба на лекови

Ризикот од хиперкалемија, исто така, може да се зголеми со истовремено земање на лекови кои може да го зголемат серумскиот калиум (види дел 4.5.). Види исто така „Истовремена употреба на супстанции кои влијаат на изложеноста на финеренон“.

Финеренон не треба да се дава истовремено со

- диуретици кои штедат калиум (на пример, амилорид, триамтерен) и
- други антагонисти на минералокортикоидни рецептори (MRA), на пр., еплеренон, есаксеренон, спиронолактон, каренон.

Финеренон треба да се користи со претпазливост и серумскиот калиум треба да се следи кога се зема истовремено со

- додатоци на калиум.
- триметоприм, или триметоприм/сулфаметоксазол. Може да биде неопходно привремено прекинување на финеренон.

Бубрежно оштетување

Ризикот од хиперкалемија се зголемува со намалување на бубрежната функција. Тековно следење на бубрежната функција треба да се врши по потреба според стандардната практика (види дел 4.2).

Почеток на третманот

Третманот со финеренон не треба да се започнува кај пациенти со $eGFR < 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ бидејќи клиничките податоци се ограничени (види дел 4.2 и 5.2).

Продолжување на третманот

Поради ограничените клинички податоци, третманот со финеренон треба да се прекине кај пациенти кои напредувале во краен стадиум на бубрежна болест ($eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

Хепатално оштетување

Третманот со финеренон не треба да се започнува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.2). Овие пациенти не се испитувани (види дел 5.2), но се очекува значително зголемување на изложеноста на финеренон.

Употребата на финеренон кај пациенти со умерено хепатално оштетување може да бара дополнително следење поради зголемување на изложеноста на финеренон. Дополнително следење на серумскиот калиум и прилагодување на мониторингот треба да се земат предвид според карактеристиките на пациентот (види дел 4.2 и 5.2).

Срцева слабост

Пациентите со дијагностицирана срцева слабост со намалена ејекциона фракција и NYHA класа II-IV беа исклучени од клиничките студии фаза III (види дел 5.1).

Истовремена употреба на супстанции кои влијаат на изложеноста на финеренон

Умерени и слаби инхибитори на CYP3A4

Серумскиот калиум треба да се следи за време на истовремена употреба на финеренон со умерени или слаби инхибитори на CYP3A4 (види дел 4.2 и 4.5).

Силни и умерени индуктори на CYP3A4

Финеренон не треба да се користи истовремено со силни или умерени индуктори на CYP3A4 (види дел 4.5).

Грејпфрут

Грејпфрут или сок од грејпфрут не треба да се консумираат за време на третманот со финеренон (види дел 4.2 и 4.5).

Ембрио-фетална токсичност

Финеренон не треба да се користи за време на бременост, освен ако внимателно се разгледа користа за мајката и ризикот за фетусот. Ако жената забремени додека зема финеренон, таа треба да биде информирана за потенцијалните ризици за фетусот.

Жените во репродуктивен период треба да се советуваат да користат ефикасна контрацепција за време на третманот со финеренон.

Жените треба да се советуваат да не дојат за време на третманот со финеренон.

Види дел 4.6 и 5.3 за повеќе информации.

Информации за ексципиенси

Керендиа содржи лактоза

Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој медицински производ.

Керендиа содржи натриум

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи суштински „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Студии за интеракции се направени само кај возрасни.

Финеренон се исфрлува речиси исклучиво преку оксидативен метаболизам посредуван од цитохром P450 (CYP) (главно CYP3A4 [90%] со мал придонес на CYP2C8 [10%]).

Конкоминантна употреба е контраиндицирана

Силни инхибитори на CYP3A4

Истовремената употреба на Керендиа со итраконазол, кларитромицин и други силни инхибитори на CYP3A4 (на пр., кетоназол, ритонавир, нелфинавир, кобицистат, телитромицин или нефазодон) е контраиндицирана (види дел 4.3), бидејќи се очекува значително зголемување на експозицијата на финеренон.

Не се препорачува конкоминантна употреба

Силни и умерени индуктори на CYP3A4

Керендиа не треба да се користи истовремено со рифампицин и други силни индуктори на CYP3A4 (на пр., карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, кантарион) или со ефавиренц и други умерени индуктори на CYP3A4. Се очекува овие индуктори на CYP3A4 значително да ја намалат концентрацијата на финеренон во плазмата и да резултираат со намален терапевтски ефект (види дел 4.4).



Одредени лекови кои го зголемуваат серумскиот калиум

Керендиа не треба да се користи истовремено со диуретици кои штедат калиум (на пр., амилорид, триамтерен) и други МРА (на пример, еплеренон, есаксеренон, спиронолактон, каренон). Се очекува овие лекови да го зголемуваат ризикот од хиперкалемија (види дел 4.4)

Грејпфрут

Грејпфрут или сок од грејпфрут не треба да се консумираат за време на третманот со финеренон, бидејќи се очекува да ги зголеми плазматските концентрации на финеренон преку инхибиција на CYP3A4 (види дел 4.2 и 4.4).

Истовремена употреба со мерки на претпазливост

Умерени инхибитори на CYP3A4

Во една клиничка студија, истовремената употреба на еритромицин (500 mg три пати на ден) доведе до 3,5 пати зголемување на AUC на финеренон и 1,9 пати зголемување на неговиот C_{max} . Во друга клиничка студија, верапамил (240 mg таблета со контролирано ослободување еднаш дневно) доведе до 2,7- и 2,2-кратно зголемување на AUC и C_{max} на финеренон, соодветно.

Серумскиот калиум може да се зголеми, и затоа се препорачува следење на серумскиот калиум, особено за време на започнување или промени на дозирањето на финеренон или инхибиторот на CYP3A4 (види дел 4.2 и 4.4).

Слаби инхибитори на CYP3A4

Симулациите на физиолошки базирана фармакокинетика (PBPK) сугерираат дека флувоксамин (100 mg два пати на ден), ја зголемува AUC на финеренон (1,6 пати) и C_{max} (1,4 пати).

Серумскиот калиум може да се зголеми, и затоа се препорачува следење на серумскиот калиум, особено за време на започнување или промени во дозирањето на финеренон или инхибиторот на CYP3A4 (види дел 4.2 и 4.4).

Одредени лекови кои го зголемуваат серумскиот калиум (види дел 4.4)

Истовремената употреба на Керендиа со додатоци на калиум и триметоприм или триметоприм/сулфаметоксазол се очекува да го зголеми ризикот од хиперкалемија. Потребно е следење на серумскиот калиум.

Може да биде неопходно привремено прекинување на Керендиа за време на третманот со триметоприм или триметоприм/сулфаметоксазол.

Антихипертензивни лекови

Ризикот за хипотензија се зголемува со истовремена употреба на повеќе други антихипертензивни лекови. Кај овие пациенти се препорачува следење на крвниот притисок.

4.6 Плодност и употреба за време на бременост и доене

Контрацепција кај жени

Жените во репродуктивна возраст треба да користат ефикасна контрацепција за време на третманот со финеренон (види дел 4.4).

Бременост

Нема податоци за употреба на финеренон кај бремени жени.

Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност (види дел 5.3).

Керендиа не треба да се користи за време на бременост освен ако клиничката состојба на жената не бара третман со финеренон. Ако жената забремени додека зема финеренон, таа треба да биде информирана за потенцијалните ризици за фетусот (види дел 4.4).



Доење

Не е познато дали финеренон/метаболитите се излучуваат во мајчиното млеко.

Достапните фармакокинетски/токсиколошки податоци кај животните покажаа екскреција на финеренон и неговите метаболити во млекото. Стаорци изложени преку овој пат покажаа несакани реакции (види дел 5.3).

Не може да се исклучи ризикот за новороденчињата/доенчињата.

Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине/воздржи од терапијата со Керендиа, земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и придобивките од терапијата за жената (види дел 4.4).

Плодност

Нема податоци за ефектот на финеренон врз човечката плодност.

Студиите на животни покажаа нарушување на фертилноста кај жените при изложеност која е поголема до максималната изложеност, што укажува на ниска клиничка важност (види дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Керендиа нема влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Најчесто пријавувана несакана реакција при третман со финеренон била хиперкалемија (14,0%). Види „Опис на селективните несакани реакции, хиперкалемија“ подолу и дел 4.4.

Табеларен приказ на несакани реакции

Безбедноста на финеренон кај пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ) и дијабетес тип 2 (Т2Д) беше евалуирана во клучните фаза III студии FIDELIO-DKD (дијабетична бубрежна болест) и FIGARO-DKD. Во FIDELIO-DKD студијата, 2.827 пациенти примиле финеренон (10 mg или 20 mg еднаш дневно) со просечно времетраење на третманот од 2,2 години. Во студијата FIGARO-DKD, 3.683 пациенти добиле финеренон (10 или 20 mg еднаш дневно) со просечно времетраење на третманот од 2,9 години.

Забележаните несакани реакции се наведени во табела 3. Тие се класифицирани според базата на податоци на системската класа на органи и конвенцијата за фреквенција на MedDRA.

Несаканите реакции се групирани според нивната фреквенција по редослед на намалување на сериозноста.

Фреквенциите се дефинирани на следниов начин:

Многу често ($\geq 1/10$), вообичаено ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаено ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретко ($< 1/10.000$), не е познато (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 3: Несакани реакции

Системска класа на органи	Многу често	Вообичаено	Невообичаено
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хиперкалемија	Хипонатриемија Хиперурикемија	
Васкуларни нарушувања		Хипотензија	



Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Пруритус	
Испитувања		Намалена стапката на гломеруларна филтрација	Намален хемоглобин

Опис на избрани несакани реакции

Хиперкалемија

Во здружени податоци на студиите FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, настани на хиперкалемија беа пријавени кај 14,0% од пациентите третирани со финеренон во споредба со 6,9% од пациентите третирани со плацебо.

Зголемување од почетната вредност на просечниот серумски калиум во првиот месец од третманот од 0,175 mmol/L беше забележано во групата со финеренон во споредба со плацебо, кое остана стабилно. Поголемиот дел од настаните на хиперкалемија беа благи до умерени и решени кај пациенти третирани со финеренон. Сериозни настани на хиперкалемија беа пријавени почесто за финеренон (1,1%) отколку за плацебо (0,2%). Серумските концентрации на калиум > 5,5 mmol/L и > 6,0 mmol/L биле пријавени кај 16,8% и 3,3% од пациентите третирани со финеренон и кај 7,4% и 1,2% од пациентите третирани со плацебо, соодветно.

Хиперкалемијата што водеше до трајно прекинување на терапијата кај пациентите на финеренон беше 1,7% наспроти 0,6% во плацебо групата. Хоспитализацијата поради хиперкалемија во групата со финеренон беше 0,9% наспроти 0,2% во плацебо групата.

За конкретни препораки, погледнете ги деловите 4.2 и 4.4.

Хипотензија

Во здружени податоци на студиите FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, настани на хипотензија беа пријавени кај 4,6% од пациентите третирани со финеренон во споредба со 3,0% од пациентите третирани со плацебо. Кај 3 пациенти (<0,1%), третманот со финеренон беше трајно прекинат поради хипотензија. Хоспитализацијата поради хипотензија беше иста кај пациенти кои примаат финеренон или плацебо (<0,1%).

Поголемиот дел од настаните на хипотензија беа благи или умерени и се решени кај пациенти третирани со финеренон.

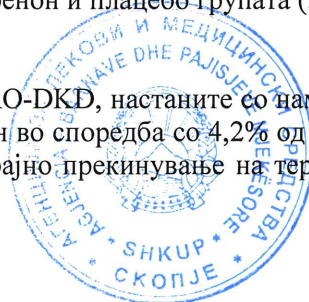
Просечниот систолен крвен притисок се намалил за 2-4 mm Hg, а средниот дијастолен крвен притисок се намалил за 1-2 mm Hg во првиот месец, останувајќи стабилен потоа.

Хиперурикемија

Во здружените податоци на студиите FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, случаи на хиперурикемија биле пријавени кај 5,1% од пациентите третирани со финеренон во споредба со 3,9% од пациентите третирани со плацебо. Сите настани беа несериозни и не резултираа со трајно прекинување кај пациенти кои примаа финеренон. Зголемување од почетните вредности на средната серумска урична киселина од 0,3 mg/dL беше забележано во групата со финеренон во споредба со плацебо до 16-тиот месец, која потоа постепено се намалувала. Не беше забележана разлика за пријавени настани на гихт помеѓу групата со финеренон и плацебо групата (3,0%).

Намалена стапката на гломеруларна филтрација (GFR)

Во здружените податоци на студиите FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, настаните со намалена GFR беа пријавени кај 5,3% од пациентите третирани со финеренон во споредба со 4,2% од пациентите третирани со плацебо. Намалување на GFR, што доведе до трајно прекинување на терапијата беа



исти кај пациентите кои примаа финеренон или плацебо (0,2%). Хоспитализацијата поради намалена GFR беше иста во групата со финеренон и плацебо (<0,1%).

Поголемиот дел од настаните со намалена стапка на GFR беа благи или умерени и беа решени кај пациенти третирани со финеренон.

Пациентите на финеренон имале почетно намалување на eGFR (просечно 2 mL/min/1,73 m²) кое се намалило со текот на времето во споредба со плацебо. Се чини дека ова намалување е реверзибилно за време на континуиран третман.

Намален хемоглобин

Во здружените податоци на студиите FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, финеренон бил поврзан со плацебо-коригирано апсолутно намалување на средниот хемоглобин од 0,15 g/dL и просечен хематокрит од 0,5% по 4 месечен третман. Анемијата била споредлива кај пациентите третирани со финеренон (6,5%) со пациентите третирани со плацебо (6,1%). Фреквенцијата на сериозни настани на анемија беше ниска кај двете групи третирани со финеренон и пациенти третирани со плацебо (0,5%).

Промените во хемоглобинот и хематокритот беа минливи и достигнаа споредливи нивоа со оние забележани во групата третирана со плацебо по околу 24-32 месеци.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/> или до Носителот на одобрението по електронски пат на medinfo.macedonia@bayer.com.

Предозирање

Најверојатната манифестација на предозирање се очекува да биде хиперкалемија. Доколку се развие хиперкалемија, треба да се започне стандарден третман.

Малку е веројатно дека финеренон ефикасно ќе се отстрани со хемодијализа со оглед на неговата фракција врзана за плазма протеините од околу 90%.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

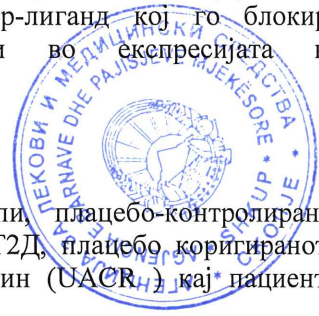
Фармакотерапевтска група: диуретици, антагонисти на алдостерон, АТС код: C03DA05

Механизам на дејство

Финеренонот е нестероиден, селективен антагонист на минералокортикоидниот рецептор (MR) кој се активира со алдостерон и кортизол и ја регулира генската транскрипција. Неговото врзување за MR доведува до формирање на специфичен комплекс рецептор-лиганд кој го блокира регрутирањето на транскрипционите коактиватори вклучени во експресијата на проинфламаторните и про-фибротичните медијатори.

Фармакодинамски ефекти

Во FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, рандомизирани, двојно слепи, плацебо-контролирани, мултицентрични фаза III студии кај возрасни пациенти со ХББ и Т2Д, плацебо-коригираното релативно намалување на односот на уринарниот албумин-креатинин (UACR) кај пациенти



рандомизирани во групата на финеренон била 31% и 32%, соодветно во 4-тиот месец и UACR останаа намалени во текот на двете студии.

Во ARTS-DN, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана, мултицентрична фаза IIb студија кај возрасни пациенти со ХББ и Т2Д, плацебо-коригирана релативно намалување на UACR на 90-тиот ден била 25% и 38% кај пациенти третирани со финеренон 10 mg и 20 mg еднаш дневно, соодветно.

Срцева електрофизиологија

Студија за QT интервалот кај 57 здрави учесници покажа дека финеренон нема ефект врз срцевата реполаризација. Не постојат индикации за продолжување на QT/QTc интервалот кај пациенти на финеренон по единечни дози од 20 mg (терапевтски) или 80 mg (супратерапевтски).

Клиничка ефикасност и безбедност

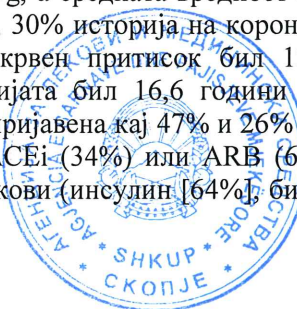
Студиите FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD го истражуваа ефектот на финеренонот во споредба со плацебото на бубрежните и кардиоваскуларните (CV) исходи кај возрасни пациенти со ХББ и Т2Д. Пациентите биле на стандардна терапија, вклучително и максимална толерирана означена доза на инхибитор на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (ACEi) или блокатор на ангиотензин рецептор (ARB). Пациенти со дијагностицирана срцева слабост со намалена ејекциона фракција и NYHA класа II-IV беа исклучени поради препораката од класа 1A за терапија со MPA.

Во студијата FIDELIO-DKD пациентите беа подобни за вклучување врз основа на докази за перзистентна албуминурија (>30 mg/g до 5.000 mg/g), eGFR од 25 до 75 mL/min/1,73 m² и серумски калиум $\leq 4,8$ mmol/L при скрининг.

Примарната крајна цел била композит од времето до појава на бубрежна инсуфициенција (дефинирано како хронична дијализа или трансплантација на бубрег, или одржливо намалување на eGFR до < 15 mL/min/1,73 m² во текот на најмалку 4 недели), одржлив пад на eGFR од 40% или повеќе во споредба со почетните вредности во текот на најмалку 4 недели или ренална смрт. Клучната секундарна цел била времето до појава на KB смрт, нефатален миокарден инфаркт (МИ), нефатален мозочен удар или хоспитализација поради срцева слабост.

Вкупно 5.674 пациенти биле рандомизирани да примаат финеренон (N = 2.833) или плацебо (N = 2.841) и вклучени во анализите. Просечното следење било 2,6 години. Дозата на финеренон или плацебо можела да се прилагоди помеѓу 10 mg и 20 mg еднаш дневно во текот на студијата, главно врз основа на серумската концентрација на калиум. На 24-тиот месец, од испитаниците третирани со финеренон, 67% биле третирани со 20 mg еднаш дневно, 30% со 10 mg еднаш дневно и 3% биле лекувани со прекини на третманот.

По завршувањето на студијата, биле добиени податоци за виталниот статус за 99,7% од пациентите. Студиската популација сочинувала 63% бели, 25% азијци и 5% црнци. Просечната возраст при рандомизација била 66 години, а 70% од пациентите биле мажи. На почетокот, просечниот eGFR бил 44,3 mL/min/1,73 m², при што 55% од пациентите имаат eGFR < 45 mL/min/1,73 m², средната вредност на UACR била 852 mg/g, а средната вредност на HbA1c била 7,7%, 46% имале историја на атеросклеротична KB болест, 30% историја на коронарна артериска болест, 8% историја на срцева слабост и просечниот крвен притисок бил 138/76 mm Hg. Просечното времетраење на Т2Д на почетокот на студијата бил 16,6 години и историја на дијабетична ретинопатија и дијабетична невропатија била пријавена кај 47% и 26% од пациентите, соодветно. На почетокот, скоро сите пациенти биле на ACEi (34%) или ARB (66%), а 97% од пациентите користеле еден или повеќе антидијабетични лекови (инсулин [64%], бигваниди [44%],



пептид-1 сличен на глукагон агонисти на рецептори [GLP-1] [7%], натриум-гликоза котранспортер 2 [SGLT2] инхибитори [5%]. Другите најчести лекови земени на почетокот биле статини (74%) и блокатори на калциумови канали (63%).

Забележана е статистички значајна разлика во корист на финеренон за примарната и секундарната цел на студијата (види слика 1/табела 4 подолу). Ефектите на третманот за примарните и секундарни цели биле генерално конзистентни во подгрупите, вклучувајќи го eGFR, UACR, систолниот крвен притисок (СКП) и HbA1c при скринингот.

Во студијата FIGARO-DKD, пациентите беа подобни, врз основа на докази за перзистентна албуминурија со UACR од ≥ 30 mg/g до < 300 mg/g и eGFR од 25 до 90 mL/min/1.73 m², или UACR ≥ 300 mg/g и eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² при скрининг. Пациентите требаше да имаат серумски калиум од $\leq 4,8$ mmol/L при скрининг.

Примарната крајна цел беше композит од времето до појава на КВ смрт, нефатален МИ, нефатален мозочен удар или хоспитализација поради срцева слабост. Секундарните крајни цели беа композит од време до откажување на бубрезите, одржлив пад на eGFR од 40% или повеќе, во споредба со почетните вредности во текот на најмалку 4 недели или ренална смрт.

Вкупно 7.352 пациенти беа рандомизирани да примаат финеренон (N = 3.686), или плацебо (N = 3.666) и вклучени во анализите. Просечното следење беше 3,4 години. Дозата на финеренон или плацебо можела да се прилагоди помеѓу 10 mg и 20 mg еднаш дневно во текот на студијата, главно врз основа на серумската концентрација на калиум. Во 24-тиот месец, од испитаниците третирани со финеренон, 82% биле третирани со 20 mg еднаш дневно, 15% со 10 mg еднаш дневно и 3% биле на прекин на третманот. По завршувањето на студијата, витален статус е добиен за 99,8% од пациентите. Студиската популација била 72% бели, 20% азијци и 4% црни. Просечната возраст беше 64 години и 69% од пациентите беа мажи. На почетокот, просечниот eGFR беше 67,8 mL/min/1,73 m², при што 62% од пациентите имаат eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m², просечниот UACR беше 308 mg/g, а средната вредност на HbA1c беше 7,7%, 45% од пациентите имале историја на атеросклеротична КВ болест, 8% имале историја на срцева слабост и просечниот крвен притисок бил 136/77 mm Hg. Просечното времетраење на Т2Д на почетокот беше 14,5 години и историја на дијабетична ретинопатија и дијабетична невропатија беше пријавена кај 31% и 28% од пациентите, соодветно. На почетокот, скоро сите пациенти биле на ACEi (43%) или ARB (57%), а 98% од пациентите користеле еден или повеќе антидијабетични лекови (инсулин [54%], бигваниди [69%], агонисти на рецепторот GLP-1 [7%], инхибитори на SGLT2 [8%]). Другиот најчест лек земен на почетокот беа статините (71%).

Статистички значајна разлика во корист на финеренон беше прикажана за КВ примарната композитна крајна цел (види слика 2/табела 5 подолу). Ефектот на третман за примарната крајна цел беше конзистентен кај подгрупите, вклучувајќи го регионот, eGFR, UACR, SBP и HbA1c на почетокот.

Понишка стапка на инциденца на секундарниот композитен исход на бубрежна инсуфициенција, одржлив пад на eGFR од 40% или повеќе или ренална смрт беше забележана во групата со финеренон во споредба со плацебо, но оваа разлика не постигна статистичка значајност (види табела 5 подолу). Ефектот на лекување за секундарната композитна крајна точка на бубрезите беше конзистентна низ подгрупите на eGFR на почетокот, но за подгрупата на пациенти со UACR < 300 mg/g, HR беше 1,16 (95% CI 0,91; 1,47) и за подгрупата на пациенти со UACR ≥ 300 mg/g, HR беше 0,74 (95% CI 0,62; 0,90).

Дополнителни посочени секундарни крајни точки од време до настан се вклучени во табелата 5.

Табела 4: Анализа на примарната и секундарната цел (до појава на настан) (и нивни индивидуални компоненти) од фаза III студијата FIDELIO-DKD

	Керендия* (N=2,833)		Плацебо (N=2,841)		Ефект на третманот
	N(%)	Настан /100- руг	N(%)	Настан /100- руг	HR (95%) CL
Примарната збирна ренална крајна цел и неговите компоненти					
Збир од бубрежна инсуфициенција, одржлив пад на eGFR $\geq$ 40% или ренална смрт	504 (17.8)	7.59	600 (21.1)	9.08	0.82 (0.73; 0.93) p = 0.0014
Бубрежна инсуфициенција	208 (7.3)	2.99	235 (8.3)	3.39	0.87 (0.72; 1.05)
Одржлив пад на eGFR од $\geq$ 40%	479 (16.9)	7.21	577 (20.3)	8.73	0.81 (0.72; 0.92)
Ренална смрт	2 (< 0.1)	-	2 (< 0.1)	-	-
Клучна збирна секундарна КВ крајна цел и неговите компоненти					
Збир од КВ смрт, нефатален МИ, нефатален мозочен удар или хоспитализација поради срцева слабост	367 (13.0)	5.11	420 (14.8)	5.92	0.86 (0.75; 0.99) p = 0.0339
КВ смрт	128 (4.5)	1.69	150 (5.3)	1.99	0.86 (0.68; 1.08)
Нефатален миокарден инфаркт (МИ),	70 (2.5)	0.94	87 (3.1)	1.17	0.80 (0.58; 1.09)
Нефатален мозочен удар	90 (3.2)	1.21	87 (3.1)	1.18	1.03 (0.76; 1.38)
Хоспитализација поради срцева слабост	139 (4.9)	1.89	162 (5.7) 0.86 (0.68; 1.08)	2.21	
Секундарна крајна цел на ефикасност					
Смртност од сите причини	219 (7.7)	2.90	244 (8.6)	3.23	0.90 (0.75; 1.07)**
Хоспитализација од сите причини	1,263 (44.6)	22.56	1,321 (46.5)	23.87	0.95 (0.88; 1.02)**
Збир од бубрежна инсуфициенција, одржлив пад на eGFR $\geq$ 57% или ренална смрт	252 (8.9)	3.64	326 (11.5)	4.74	0.76 (0.65; 0.90)**

* Третман со 10 или 20 mg еднаш дневно како додаток на максимално толерирани означени дози на ACEi или ARB.

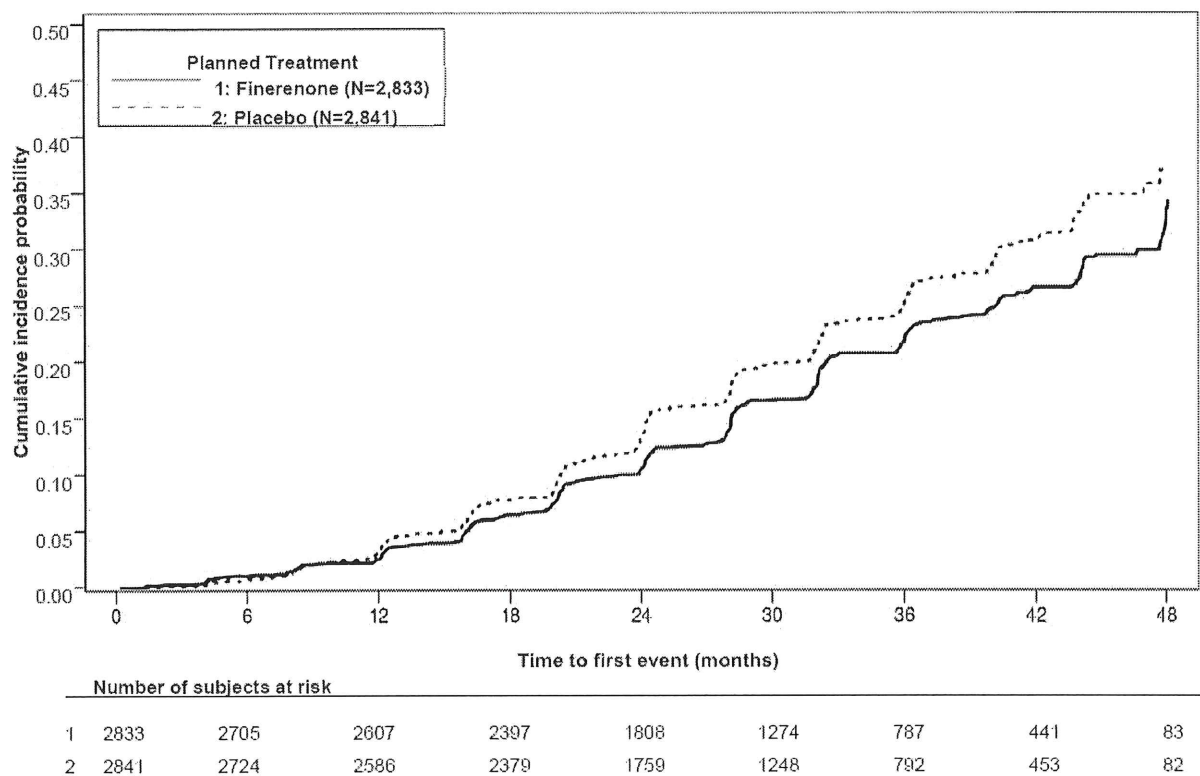
** p = не е статистички значајно по приспособувањето за мноштво

CI: Интервал на доверба

HR: Однос на опасност

руг: пациент-години

Слика 4: Време до првата појава на бубрежна инсуфициенција, одржлив пад на eGFR $\geq$ 40% од почетокот на студијата или ренална смрт во студијата FIDELIO-DKD



Табела 5: Анализа на примарните и секундарните крајни цели од времето до настанот (и нивните поединечни компоненти) во фаза III студија FIGARO-DKD

	Керендиа* (N=3,686)		Плацебо (N=3,666)		Ефект на третманот HR (95%) CL
	N(%)	Настан /100-руг	N(%)	Настан /100-руг	
Примарната збирна КВ крајна цел и нејзини компоненти					
Збир од КВ смрт, нефатален МИ, нефатален мозочен удар или хоспитализација поради срцева	458 (12.4)	3.87	519 (14.2)	4.45	0.87 (0.76; 0.98) p=0.0264

слабост					
КВ смрт	194 (5.3)	1.56	214 (5.8)	1.74	0.90 (0.74; 1.09)
Нефатален миокарден инфаркт (МИ),	103 (2.8)	0.85	102 (2.8)	0.85	0.99 (0.76; 1.31)
Нефатален мозочен удар	108 (2.9)	0.89	111 (3.0)	0.92	0.97 (0.74; 1.26)
Хоспитализација поради срцева слабост	117 (3.2)	0.96	163 (4.4)	1.36	0.71 (0.56; 0.90)
Клучна збирна ренална секундарна крајна цел и неговите компоненти					
Збир од бубрежна инсуфициенција, одржлив пад на $eGFR \geq 40\%$ или ренална смрт	350 (9.5)	3.15	395 (10.8)	3.58	0.87 (0.76; 1.01) $p = 0.0689^{**}$
Бубрежна инсуфициенција	46 (1.2)	0.40	62 (1.7)	0.54	0.72 (0.49; 1.05)
Одржлив пад на $eGFR$ од $\geq 40\%$	338 (9.2)	3.04	385 (10.5)	3.49	0.87 (0.75; >1.00)
Ренална смрт	0	-	2 (< 0.1)	-	-
Секундарна крајна цел на ефикасност					
Смртност од сите причини	333 (9.0)	2.68	370 (10.1)	3.01	0.89 (0.77; 1.04)**
Хоспитализација од сите причини	1,573 (42.7)	16.91	1,605 (43.8)	17.52	0.97 (0.90; 1.04)**
Збир од бубрежна инсуфициенција, одржлив пад на $eGFR \geq 57\%$ или ренална смрт	108 (2.9)	0.95	139 (3.8)	1.23	0.77 (0.60; 0.99)**

* Третман со 10 или 20 mg еднаш дневно како додаток на максимално толерирани означени дози на ACEi или ARB.

** $p =$ не е статистички значајно по приспособувањето за мноштво

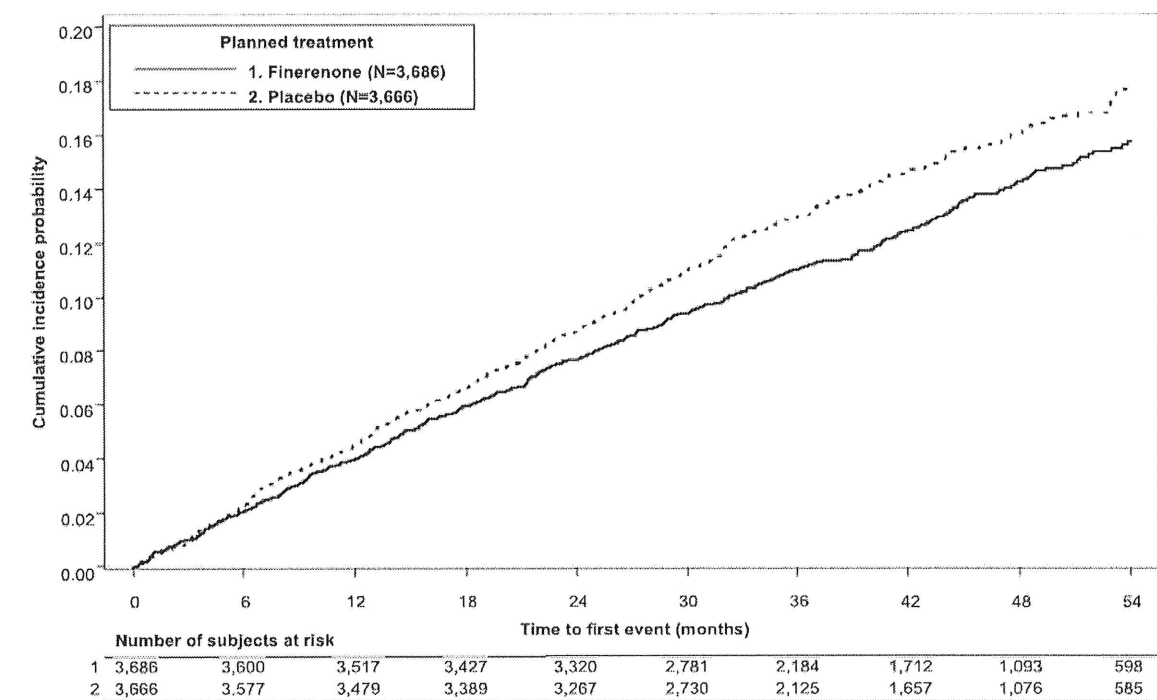
CI: Интервал на доверба

HR: Однос на опасност

руг: пациент-години

Слика 2: Време до првата појава на КВ смрт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозочен удар или хоспитализација поради срцева слабост во студијата FIGARO-DKD





Педијатриска популација

Европската медицинска агенција не даде обврска да се поднесат резултатите од студиите за Керендија за една или повеќе педијатриски популации за третман на хронична бубрежна болест (види дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Абсорпција

Финеренон речиси комплетно се абсорбира по орална администрација. Абсорпцијата е брза со максимални плазматски концентрации (C_{max}) помеѓу 0.5 и 1.25 часа по земање на таблетите на гладно. Абсолютната биорасположивост на финеренон е 43.5% заради брзиот првичен метаболизам низ цревата и хепарот. Финеренон е субстрат на ефлукс транспортерот на Р-гликопротеин *in vitro*, кој сепак не се смета за релевантен за неговата апсорпција *in vivo* поради високата пропустливост на финеренон.

Ефекти на храната

Внесувањето со храна со висока содржина на масти и калории ја зголемува изложеноста на финеренон, AUC за 21%, ја намалува C_{max} за 19% и го пролонгира времето за постигнување на C_{max} до 2.5 часа. Бидејќи оваа не се смета за клинички релевантно, финеренон може да се зема со храна или на гладно.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција во стабилна состојба (V_{ss}) на финеренон е 52.6 L. Врзувањето за плазма протеините на финеренон *in vitro* е 91.7%, а серумскиот албумин е главниот врзувачки протеин.



Биотрансформација

Околу 90% од метаболизмот на финеренон е посредуван од CYP3A4 и 10% од CYP2C8. Најдени се 4 големи метаболити во плазмата. Сите метаболити се фармакокинетски неактивни.

Елиминација

Елиминацијата на финеренон од плазмата е брза со полуживот на елиминација ($t_{1/2}$) од околу 2 до 3 часа. Системскиот клиренс од крвта на финеренон е околу 25 L/час. Околу 80% од администрираната доза била екскретирана преку урината и околу 20% од дозата се екскретира преку фецесот. Екскрецијата била речиси исклучително преку метаболити, додека екскрецијата на непроменет финеренон претставува само мала количина ($< 1\%$ од дозата во урината како резултат на гломерулрна филтриција, $< 0.2\%$ во фецесот).

Линеарност

Фармакокинетиката на финеренон е линеарна низ истражуваниот опсег на дози од 1,25 до 80 mg дадени како таблети со единечна доза.

Посебни популации

Постари пациенти

Од 2,827 пациенти кои добиле финеренон во студијата FIDELIO-DKD, 58% од пациентите биле 65 години и постари, и 15% биле, 75 години и постари. Од 3.683 пациенти кои примиле финеренон во студијата FIGARO-DKD, 52% од пациентите биле на возраст од 65 години и постари, а 13% биле на 75 години и постари.

Во двете студии, нема разлика во безбедноста или ефикасноста меѓу оваа популација и популација на помлади пациенти.

Во студиите од фаза I ($N = 48$) постарите здрави испитаници (≥ 65 години) имале повисоки плазма концентрации на финеренон во споредба со помладите здрави испитаници (≤ 45 години), со средна AUC и C_{max} вредности помеѓу 34% и 51% повисоки кај повозрасните пациенти (види дел 4.2). Популациско-фармакокинетските анализи не ја идентификуваа возраста како коваријат за финеренон AUC или C_{max} .

Бубрежно нарушување

Благо бубрежно нарушување (клиренс на креатинин $[CrCl]$ 60 до < 90 mL/min) не влијае на AUC и C_{max} на финеренон.

Во споредба со пациенти со нормална бубрежна функција ($CLCR \geq 90$ mL/min), ефектот на умерено ($CrCl$ 30 до < 60 mL/min) или тешко ($CLCR < 30$ mL/min) бубрежно оштетување, на AUC на финеренон била слична со зголемување за 34-36%. Умерено или тешко бубрежно оштетување немало ефект врз C_{max} (видете дел 4.2).

Поради високото врзување за плазма протеините, финеренонот не се очекува да може да се дијализира.

Хепатално оштетување

Нема промени при изложеност на финеренон кај пациенти со цироза и благо хепатално оштетување (види дел 4.2).



Кај пациенти со цироза и умерено хепатално оштетување, AUC на вкупниот и неврзаниот фиренон биле зголемени за 38% и 55%, соодветно, додека немало промена на $C_{\max}$ во споредба со здрави контролни учесници (види дел 4.2).

Нема податоци за пациенти со тешко хепатално оштетување (види делови 4.2 и 4.5).

Телесна тежина

Популациско-фармакокинетските анализи ја идентификуваа телесната тежина како коваријат за фиренон $C_{\max}$. $C_{\max}$ на субјект со телесна тежина од 50 kg се проценува дека е 38% до 51% повисок во споредба со субјект од 100 kg. Прилагодувањето на дозата врз основа на телесната тежина не е оправдано (види дел 4.2).

Фармакокинетски/фармакодинамски односи

Поврзаноста концентрација-ефект со текот на времето за UACR се карактеризира со модел на максимален ефект што укажува на заситеност при висока експозиција. Предвидено време во моделот за постигнување на целосниот (99%) ефект на лекот во стабилна состојба на UACR било 138 дена. Фармакокинетичкиот (ФК) полуживот бил 2-3 часа, а ФК стабилната состојба била постигната по 2 дена, што укажува на индиректен и одложен ефект врз фармакодинамските одговори.

Клинички студии без релевантни интеракции помеѓу лекови и лекови

Истовремена употреба со гемфиброзил (600 mg два пати на ден), силен инхибитор на CYP2C8, ја зголемил средната AUC на фиренонот и $C_{\max}$ за 1,1 и 1,2 пати, соодветно. Ова не се смета за клинички релевантно.

Претходен и заеднички третман со инхибиторот на протонската пумпа омепразол (40 mg еднаш дневно) нема ефект врз средната AUC и $C_{\max}$ на фиренон.

Истовремена употреба на антацидите алуминиум хидроксид и магнезиум хидроксид (70 mVal) немаа никакво влијание врз средната вредност на AUC на фиренонот и ја намалуваат неговата средна вредност за $C_{\max}$ за 19%. Ова не се смета за клинички релевантно.

In vivo режимот со повеќекратни дози од 20 mg фиренон, даден еднаш дневно во тек на 10 дена, нема релевантен ефект на AUC на супстратот CYP3A4, мидазолам. Затоа, клинички релевантна инхибиција или индукција на CYP3A4 од фиренон може да се исклучи.

Една доза од 20 mg фиренон исто така нема клинички релевантен ефект врз AUC и $C_{\max}$ на CYP2C8 супстратот, репаглинид. Така, фиренонот не го инхибира CYP2C8.

Недостаток на меѓусебна фармакокинетска интеракција беше покажан помеѓу фиренонот и супстратот CYP2C9 варфарин и помеѓу фиренонот и P-гр супстратот дигоксин.

Повеќекратните дози од 40 mg фиренонот еднаш дневно немаа клинички релевантен ефект врз AUC и $C_{\max}$ на протеинот отпорен на рак на дојка (BCRP) и органски анионски транспортер полипептиди (OATP) супстратот росувастатин.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност со единечна доза, токсичност со повторени дози, генотоксичност, фототоксичност, канцероген потенцијал и машка и женска плодност.

Токсичност со повторена доза

Кај кучињата, намалена тежина и големина на простатата е откриена на $AUC_{\text{неврзан}}$ од околу 10 до 60 пати повеќе од онаа кај луѓето. Дозата без наоди обезбедува безбедносна граница од околу 2.

Канцероген потенцијал

Во 2-годишните студии за канцерогеност, финеренон не покажа канцероген потенцијал кај машки и женски стаорци или женски глувци. Кај машките глувци, финеренон резултираше со зголемување на аденомот на Лајдиговите клетки во дози што претставуваат 26 пати повеќе на $AUC_{\text{неврзан}}$ кај луѓето. Дозата што претставува 17 пати поголема од $AUC_{\text{неврзан}}$ кај луѓето не предизвика никакви тумори. Врз основа на познатата чувствителност на глодарите да развијат овие тумори и фармаколошкиот механизам при супатерапевтски дози, како и соодветните безбедносни граници, зголемувањето на туморите на Лајдиговите клетки кај машките глувци не е клинички релевантно.

Токсичност за развој

Во студијата за ембрио-фетална токсичност кај стаорци, финеренон резултираше со намалена тежина на плацентата и знаци на фетална токсичност, вклучително и намалена тежина на фетусот и заостаната осификација во токсичната доза за мајката од 10 mg/kg/ден што одговара на $AUC_{\text{неврзан}}$ од 19 пати од луѓето. При 30 mg/kg/ден, инциденцата на висцерални и скелетни варијации беше зголемена (благ едем, скратена папочна врвца, малку зголемена фонтанела) и еден фетус покажа комплексни малформации вклучувајќи ретка малформација (двоен аортен лак) на $AUC_{\text{неврзан}}$ од околу 25 пати отколку кај луѓето. Дозите без какви било наоди (ниска доза кај стаорци, висока доза кај зајаци) обезбедија безбедносни граници од 10 до 13 пати за $AUC_{\text{неврзан}}$. Затоа, наодите кај стаорци не укажуваат на зголемена грижа за фетална штета.

Кога стаорците биле изложени за време на бременост и лактација во студијата за развојна токсичност пред и постнатална, забележана е зголемена смртност на младенчињата и други негативни ефекти (помала тежина, одложено расплетување на пината) со околу 4 пати повеќе од $AUC_{\text{неврзан}}$ очекуваното кај луѓето. Дополнително, потомството покажа малку зголемена локомоторна активност, но немаше други промени во невро-бихејвиоралните промени почнувајќи од околу 4 пати повеќе од $AUC_{\text{неврзан}}$ очекуваното кај луѓето. Дозата без наоди обезбеди безбедносна граница од околу 2 за $AUC_{\text{неврзан}}$. Зголемената локомоторна активност кај потомството може да укаже на потенцијален ризик за фетусот. Дополнително, поради наодите кај младенчињата, не може да се исклучи ризикот за доилното новороденче/доенчето.

Женска плодност

Финеренон предизвика намалена женска плодност (намален број на жолти тела и места за имплантација), како и знаци на рана ембрионска токсичност (зголемена пост-имплантациска загуба и намален број на одржливи фетуси) на околу 21 пати повеќе од човечката $AUC_{\text{неврзан}}$. Дополнително, намалената тежина на јајниците беше откриена на околу 17 пати поголема од човечката $AUC_{\text{неврзан}}$. Не беа пронајдени ефекти врз женската плодност и раниот ембрионски развој на 10 пати повеќе од $AUC_{\text{неврзан}}$ кај луѓето. Затоа, наодите кај женските стаорци се од мала клиничка важност (види дел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Јадро на таблета:

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натриум
Хипромелоза 2910
Лактоза монохидрат
Магнезиум стеарат
Натриум лаурилсулфат

Филм-обвивка:

Хипромелоза 2910
Титаниум диоксид
Талк

Керендиа 10 mg филм-обложени таблети
Железен оксид црвен (E 172)

Керендиа 20 mg филм – обложени таблети
Железен оксид жолт (E 172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови на чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

- PVC/PVDC/ Алуминиумска прозирени календарски блистери, во пакување од 28 филм-обложени таблети
- PVC/PVDC/ Алуминиумска транспарентни перфорирани блистери со 28 филм-обложени таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Ул.Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Керендиа 10 mg – 11-5304/2, 16.10.2022



Керендиа 20 mg – 11-5303/2, 26.10.2022

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
03.2023



