

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso seguro y eficaz de KERENDIA. Consulte toda la información para prescribir de KERENDIA.

KERENDIA (finerenone) comprimidos, uso oral
Aprobación inicial en EE. UU. 2021

INDICACIONES Y USO

Kerendia® es un antagonista no esteroideo de los receptores de mineralocorticoides (ARM), indicado para reducir el riesgo de una disminución sostenida de la FGe, de enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos que padecen de enfermedad renal crónica (ERC) asociada con una diabetes de tipo 2 (DT2). (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis inicial recomendada es de 10 mg o 20 mg, administrados por vía oral, una vez al día, con base en los umbrales de la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) y de potasio sérico. (2.1)
- Después de 4 semanas, incrementar la dosis hasta alcanzar la dosis objetivo de 20 mg una vez al día, con base en los umbrales de FGe y de potasio sérico. (2.3)
- Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos (2.2)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 10 mg y 20 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 está contraindicado. (4, 7.1)
- Pacientes con insuficiencia suprarrenal. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hiperpotasemia. Los pacientes con deterioro de la función renal y niveles basales de potasio elevados presentan un mayor riesgo. Se deben verificar los niveles de potasio y ajustar la dosis según sea necesario. (2.1, 2.2, 2.3, 5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se producen en ≥ 1 % de los pacientes que toman Kerendia y con mayor frecuencia que con un placebo son: hiperpotasemia, hipotensión e hiponatremia. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. al 1-888-842-2937 ó con la FDA al 1-800-FDA-1088 ó en el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores potentes de CYP3A4: El uso está contraindicado. (7.1)
- Toronja o jugo de toronja: Evitar el uso concomitante. (7.1)
- Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4: verificar el potasio sérico al inicio del tratamiento o en caso de ajuste de la dosis de Kerendia o del inhibidor moderado o débil del CYP3A4, y ajustar la dosis de Kerendia según corresponda (7.1)
- Inductores potentes o moderados del CYP3A4: evitar el uso concomitante. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: no se recomienda el uso durante la lactancia (8.2)

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

Revisado: 7/2021

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Precauciones antes de comenzar a tomar Kerendia
- 2.2 Dosis inicial recomendada
- 2.3 Seguimiento y ajuste de dosis
- 2.4 Dosis olvidada

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hiperpotasemia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inhibidores e inductores del CYP3A4
- 7.2 Fármacos que modifican el potasio sérico

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Kerendia está indicado para reducir el riesgo de una disminución sostenida de la FGe, de enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos que padecen de enfermedad renal crónica (ERC) asociada con una diabetes tipo 2 (DT2).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Precauciones antes de comenzar a tomar Kerendia

Medir los niveles de potasio sérico y la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) antes de comenzar el tratamiento. No iniciar el tratamiento si el potasio sérico es >5.0 mEq/L [véase “Advertencias y precauciones” (5.1)].

2.2 Dosis inicial recomendada

La dosis inicial recomendada de Kerendia se basa en la FGe y se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis inicial recomendada

FGe (ml/min/1.73m ²)	Dosis inicial
≥ 60	20 mg una vez al día
≥ 25 a <60	10 mg una vez al día
<25	No recomendado

Para los pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, el comprimido de Kerendia puede triturarse y mezclarse con agua o alimentos blandos, como puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral [véase “Farmacología clínica” (12.3)].

2.3 Seguimiento y ajuste de dosis

La dosis diaria objetivo de Kerendia es de 20 mg.

Medir el potasio sérico 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento y ajustar la dosis (véase la Tabla 2). Si los niveles de potasio sérico son >4.8 a 5.0 mEq/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Kerendia, con una verificación adicional del potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas, con base en el criterio clínico y en los niveles de potasio sérico [véase “Advertencias y precauciones” (5.1)]. Verificar el potasio sérico 4 semanas después de realizar un ajuste de la dosis y durante todo el tratamiento, y ajustar la dosis según sea necesario (véase la Tabla 2) [véase “Advertencias y precauciones” (5.1) e “Interacciones farmacológicas” (7.1)].

Tabla 2: ajuste de la dosis según la concentración actual de potasio en suero y la dosis actual

		Dosis actual de Kerendia	
		10 mg una vez al día	20 mg una vez al día
Potasio sérico actual (mEq/L)	≤ 4.8	Incrementar la dosis a 20 mg una vez al día.*	Mantener 20 mg una vez al día.
	$>4.8 - 5.5$	Mantener 10 mg una vez al día.	Mantener 20 mg una vez al día.
	>5.5	Suspender Kerendia. Considerar reiniciar con 10 mg una vez al día cuando el potasio sérico sea ≤ 5.0 mEq/L.	Suspender Kerendia. Reiniciar con 10 ,g una vez al día cuando el potasio sérico sea ≤ 5.0 mEq/L.

* Si la FGe ha tenido una disminución de más del 30 % en comparación con la medición previa, mantener la dosis de 10 mg.

2.4 Dosis olvidada

Indicar al paciente que tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, únicamente si es el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente dosis según lo prescrito.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIÓN

Kerendia se presenta en forma de comprimidos oblongos, recubiertos con película, disponible en dos concentraciones.

- 10 mg: color rosa, marcado con “FI” de un lado y “10” del otro.
- 20 mg: color amarillo, marcado con “FI” de un lado y “20” del otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Se contraindica el uso de Kerendia en los pacientes con:

- Un tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 [véase “Interacciones farmacológicas” (7.1)].
- Insuficiencia suprarrenal.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hiperpotasemia

El uso de Kerendia puede provocar hiperpotasemia [véase “Reacciones adversas” (6.1)].

El riesgo de desarrollar hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal y es mayor en pacientes con niveles basales de potasio más altos u otros factores de riesgo de hiperpotasemia. Medir el potasio sérico y la FGe en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Kerendia y ajustar la dosis en consecuencia [véase “Posología y administración” (2.1)]. No iniciar el tratamiento con Kerendia si el potasio sérico es >5.0 mEq/L.

Medir el potasio sérico periódicamente durante el tratamiento con Kerendia y ajustar la dosis en consecuencia [véase “Posología y administración” (2.3)]. Es posible que sea necesario realizar un control más frecuente en los pacientes con riesgo de hiperpotasemia, incluidos aquéllos que toman medicamentos concomitantes que alteran la excreción de potasio o aumentan el potasio sérico [véase “Interacciones farmacológicas” (7.1), (7.2)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en otra sección del etiquetado:

- Hiperpotasemia [véase “Advertencias y precauciones” (5.1)]

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas de forma directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de Kerendia se evaluó en FIDELIO-DKD, un estudio aleatorizado, fundamental, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, multicéntrico, de fase 3. En este estudio, 2827 pacientes recibieron Kerendia (10 o 20 mg una vez al día) y 2831 recibieron un placebo. Para los pacientes en el grupo con Kerendia, la duración media del tratamiento fue de 2.2 años.

En general, se produjeron reacciones adversas graves en el 32 % de los pacientes que recibieron Kerendia y en el 34 % de los pacientes que recibieron el placebo. La interrupción permanente debido a las reacciones adversas se produjo en el 7 % de los pacientes que recibieron Kerendia y en el 6 % de los pacientes que recibieron el placebo. La hiperpotasemia llevó a

la interrupción permanente del tratamiento en el 2.3 % de los pacientes que recibieron Kerendia, frente al 0.9 % de los pacientes que recibieron el placebo.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fue la hiperpotasemia [véase “Advertencias y precauciones” (5.1)]. La hospitalización por hiperpotasemia en el grupo con Kerendia fue del 1.4 %, frente al 0.3 % en el grupo con el placebo.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas notificadas en FIDELIO-DKD y que se produjeron con mayor frecuencia en el grupo con Kerendia que con el placebo, y en al menos el 1 % de los pacientes tratados con Kerendia.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron Kerendia y con mayor frecuencia que con el placebo, en el estudio de fase 3, FIDELIO-DKD

Reacciones adversas	Kerendia N = 2827 n (%)	Placebo N = 2831 n (%)
Hiperpotasemia	516 (18.3)	255 (9.0)
Hipotensión	135 (4.8)	96 (3.4)
Hiponatremia	40 (1.4)	19 (0.7)

Pruebas de laboratorio

En las primeras 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento con Kerendia, es posible que se produzca una pequeña disminución inicial en la FGe y que ésta se estabilice posteriormente. En un estudio que incluyó a pacientes con enfermedad renal crónica asociada a una diabetes de tipo 2, esta disminución fue reversible tras la interrupción del tratamiento.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inhibidores e inductores del CYP3A4

Inhibidores potentes del CYP3A4

Kerendia es un sustrato del CYP3A4. El uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 aumenta la exposición a finerenone [véase “Farmacología clínica” (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a Kerendia. El uso concomitante de Kerendia con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicado [véase “Contraindicaciones (4)”. Evite la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja.

Inhibidores moderados y débiles del CYP3A4

Kerendia es un sustrato del CYP3A4. El uso concomitante con un inhibidor moderado o débil del CYP3A4 aumenta la exposición a finerenone [véase “Farmacología clínica” (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a Kerendia. Se debe verificar el potasio sérico a inicio del tratamiento o en caso de ajuste de la dosis de Kerendia o del inhibidor moderado o débil del CYP3A4, y ajustar la dosis de Kerendia según corresponda [véase “Dosificación y administración (2.3)” e “Interacciones farmacológicas” (7.2)].

Inductores potentes o moderados del CYP3A4

Kerendia es un sustrato del CYP3A4. El uso concomitante de Kerendia con un inductor potente o moderado del CYP3A4 disminuye la exposición a finerenone [véase “Farmacología clínica (12.3)], lo que puede reducir la eficacia de Kerendia. Evite el uso concomitante de Kerendia con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

7.2 Fármacos que modifican el potasio sérico

Se justifica una verificación más frecuente del potasio sérico en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con medicamentos o suplementos que aumentan el potasio sérico. [véase “Dosis y administración” (2.3) y “Advertencias y precauciones” (5.1)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre el uso de Kerendia durante el embarazo para evaluar el riesgo asociado al fármaco de producir defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos para la madre o el feto. Los estudios en animales han mostrado una toxicidad en el desarrollo al usar exposiciones aproximadamente 4 veces superiores a las esperadas en humanos. (Véase “Datos”). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de defectos congénitos, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En el estudio de toxicidad embrio-fetal en ratas, finerenone produjo reducciones en el peso de la placenta y signos de toxicidad fetal, incluyendo reducción del peso del feto y osificación retardada al utilizar una dosis tóxica materna de 10 mg/kg/día, correspondiente a un ABC_{libre} de 19 veces la de humanos. Con una dosis de 30 mg/kg/día, la incidencia de las variaciones viscerales y óseas aumentó (edema leve, cordón umbilical acortado, fontanelas ligeramente agrandadas) y un feto presentó malformaciones complejas incluyendo una malformación poco común (arco aórtico doble) a un ABC_{libre} de alrededor de 25 veces la de humanos. Las dosis con las que no se tuvo ningún hallazgo (dosis baja en ratas, dosis alta en conejos) proporcionaron márgenes de seguridad de 10 a 13 veces el ABC_{libre} esperada en humanos.

Cuando las ratas fueron expuestas durante el embarazo y la lactancia en el estudio de toxicidad para el desarrollo pre y posnatal, la mortalidad de las crías y otros efectos adversos (peso más bajo de las crías, desarrollo retardado del pabellón de la oreja) se observaron con un ABC_{libre} de aproximadamente 4 veces la esperada en humanos. Además, las crías mostraron un ligero aumento de la actividad locomotora, pero ningún otro cambio neuroconductual, a partir de un ABC_{libre} de aproximadamente 4 veces la esperada en humanos. Las dosis con las que no se tuvo ningún hallazgo proporcionaron un margen de seguridad de aproximadamente 2 veces el ABC_{libre} esperada en humanos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de finerenone o sus metabolitos en la leche materna humana, los efectos del fármaco en el lactante o en la producción de leche. En un estudio de toxicidad para el desarrollo pre y postnatal en ratas, se observó un aumento de la mortalidad de las crías y una disminución del peso de las mismas, a aproximadamente 4 veces el ABC_{libre} esperada en humanos. Estos resultados sugieren que finerenone está presente en la leche de rata [véase “Uso en poblaciones específicas” (8.1) y “Datos”]. Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que el fármaco esté presente en la leche humana. Debido al riesgo potencial para los lactantes de exposición a KERENDIA, se aconseja evitar la lactancia durante el tratamiento y durante 1 día después del mismo.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Kerendia en pacientes menores de 18 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

De los 2827 pacientes que recibieron Kerendia en el estudio FIDELIO-DKD, el 58 % tenía 65 años o más, y el 15 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. No se requiere ningún ajuste de la dosis.

8.6 Insuficiencia hepática

Evitar el uso de Kerendia en pacientes con insuficiencia hepática grave (C de Child Pugh).

No se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (A o B de Child Pugh).

Considerar la posibilidad de realizar una verificación adicional del potasio sérico en pacientes con insuficiencia hepática moderada (B de Child Pugh) (véase “*Dosificación y administración*” [2.3](#)) y “*Farmacología clínica*” ([12.3](#)).

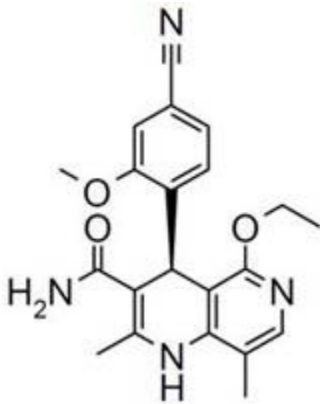
10 SOBREDOSIS

En caso de sospecha de sobredosis, interrumpir inmediatamente el tratamiento con Kerendia. La manifestación más probable de una sobredosis es la hiperpotasemia. Si se desarrolla una hiperpotasemia, se debe iniciar un tratamiento estándar.

Es poco probable que finerenone sea eliminada de manera eficiente mediante hemodiálisis debido a que tiene una fracción que se une a las proteínas plasmáticas de alrededor del 90 %.

11 DESCRIPCIÓN

Kerendia contiene finerenone, un antagonista no esteroideo de los receptores de mineralocorticoides. El nombre químico de finerenone es (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida. Su fórmula molecular es $C_{21}H_{22}N_4O_3$ y tiene un peso molecular de 378.43 g/mol. Su fórmula estructural es la siguiente:



Finerenone es un polvo cristalino, de color que va de blanco a amarillo. Es prácticamente insoluble en agua y poco soluble en HCl 0.1 M, etanol y acetona.

Cada comprimido de Kerendia contiene 10 mg ó 20 mg de finerenone. Los excipientes de Kerendia son lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento de película contiene hipromelosa, dióxido de titanio y talco, además de óxido férrico rojo (comprimidos de 10 mg) u óxido férrico amarillo (comprimidos de 20 mg).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Finerenone es un antagonista selectivo, no esteroideo, del receptor de mineralocorticoides (RM), que es activado por la aldosterona y el cortisol, y que regula la transcripción de genes. Finerenone bloquea la reabsorción de sodio mediada por el RM y la sobreactivación del RM tanto en los tejidos epiteliales (por ejemplo, el riñón) como los no epiteliales (por ejemplo, el corazón y los vasos sanguíneos). Se cree que la sobreactivación del RM contribuye a la fibrosis y la inflamación. Finerenone tiene una alta potencia y selectividad por el RM, y no tiene una afinidad relevante por los receptores de andrógenos, progesterona, estrógenos y glucocorticoides.

12.2 Farmacodinámica

En FIDELIO-DKD, un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, realizado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica asociada a una diabetes de tipo 2, la reducción relativa corregida con

placebo de la proporción de albúmina-creatinina en orina (UACR) en los pacientes asignados al azar a finerenone fue del 31 % en el mes 4 (IC del 95 %: 29 %-34 %) y se mantuvo estable durante la duración del ensayo.

En los pacientes tratados con Kerendia, la presión arterial sistólica media tuvo una disminución de 3 mmHg y la presión arterial diastólica media una disminución de 1-2 mmHg en el mes 1, y se mantuvo estable a partir de allí en adelante.

Electrofisiología cardiaca

Con una dosis 4 veces superior a la dosis máxima recomendada aprobada, finerenone no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

La exposición a finerenone aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 1.25 a 80 mg (de 0.06 a 4 veces la dosis máxima recomendada aprobada). Se alcanzó un estado estacionario de finerenone tras 2 días de dosificación. La media geométrica estimada en estado estacionario de la $C_{\text{máx,md}}$ fue de 160 $\mu\text{g/L}$ y la media geométrica en estado estacionario de la $\text{ABC}_{\tau,\text{md}}$ fue de 686 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ tras administrar 20 mg de finerenone a los pacientes.

Absorción

Finerenone se absorbe completamente tras la administración por vía oral, pero experimenta un metabolismo que se traduce en una biodisponibilidad absoluta del 44 %. Se alcanzó la $C_{\text{máx}}$ de finerenone entre 0.5 y 1.25 horas después de la dosis.

Efecto de los alimentos

No se registró ningún efecto clínicamente significativo en el ABC de finerenone tras la administración de alimentos ricos en grasas y calorías.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de finerenone es de 52.6 L. La unión a proteínas plasmáticas de finerenone es del 92 %, principalmente a la albúmina sérica, in vitro.

Eliminación

La vida media terminal de finerenone es de unas 2 a 3 horas, mientras que el aclaramiento sanguíneo sistémico es de aproximadamente 25 L/h.

Metabolismo

Finerenone se metaboliza principalmente por el CYP3A4 (90 %) y, en menor medida, por el CYP2C8 (10 %) a metabolitos inactivos.

Excreción

Alrededor del 80 % de la dosis administrada se excreta en la orina (<1 % inalterada) y aproximadamente el 20 % en las heces (<0.2 % inalterada).

Poblaciones específicas

No se han observado efectos clínicamente significativos de la edad (18 a 79 años), el sexo, la raza/etnia (blancos, asiáticos, negros e hispanos) o el peso (58 a 121 kg) en la farmacocinética de la finerenone.

Insuficiencia renal

No hubo diferencias clínicamente relevantes en los valores del ABC o de la $C_{\text{máx}}$ de finerenone en pacientes con FGe de 15 a <90 mL/min/1.73 m², en comparación con una FGe ≥ 90 mL/min/1.73 m². Para las recomendaciones de dosificación basadas en la FGe y en los niveles de potasio sérico, véase “Posología y administración” (2).

Insuficiencia hepática

No hubo efectos clínicamente significativos debido a la exposición a finerenone en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (A de Child-Pugh).

Hubo un incremento del 38 % en la media del ABC, mientras que la $C_{\text{máx}}$ permaneció sin cambios en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (B de Child Pugh), en comparación con los sujetos sanos del grupo de control.

No se estudió el efecto de la insuficiencia hepática severa (C de Child Pugh) sobre la exposición a la finerenone.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Inhibidores potentes del CYP3A4: el uso concomitante de itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4) provocó un aumento >400 % del ABC de la finerenone.

Inhibidores moderados del CYP3A4: el uso concomitante de eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4) provocó un aumento del 248 % y del 88 % en la media del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ de la finerenone, respectivamente.

Inhibidores débiles del CYP3A4: el uso concomitante de amiodarona (inhibidor potente del CYP3A4) provocó un aumento >21 % del ABC de la finerenone.

Inductores potentes o moderados del CYP3A4: el uso concomitante de efavirenz (inductor potente del CYP3A4) y de rifampicina (inductor potente del CYP3A4) provocó una disminución del 80 % y del 90 % del ABC de la finerenone, respectivamente.

Otros fármacos: no hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de finerenone cuando se utilizó de manera concomitante con gemfibrozilo (inhibidor potente del CYP2C8), omeprazol (inhibidor de la bomba de protones), o un antiácido de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas con el uso concomitante de finerenone con digoxina (sustrato de la gp-P) o con warfarina (sustrato del CYP2C9). No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del midazolam (sustrato del CYP3A4) o de la repaglinida (sustrato del CYP2C8) cuando se utilizaron de forma concomitante con la finerenone.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Se encontró que finerenone no era genotóxica en un estudio de mutación inversa bacteriana in vitro (Ames), en un ensayo de aberración cromosómica in vitro en células V79 cultivadas de hámster chino o en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratones.

En estudios de carcinogenicidad de 2 años, finerenone no mostró un aumento estadísticamente significativo en la respuesta tumoral en ratas Wistar o en ratones CD1. En ratones macho, el adenoma de células de Leydig tuvo un aumento numérico al utilizar una dosis equivalente a 26 veces el ABC_{libre} en humanos, por lo que no se considera clínicamente relevante. Finerenone no afectó la fertilidad en ratas macho, pero sí en ratas hembra al utilizar una dosis 20 veces superior al ABC de la exposición máxima en humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

FIDELIO-DKD, un estudio aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble y controlado con placebo, realizado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) asociada a una diabetes de tipo 2 (DT2), definida como una UACR de 30 a 300 mg/g, una FGe de 25 a 60 mL/min/1.73 m² y retinopatía diabética, o bien, una UACR de ≥ 300 mg/g y una FGe de 25 a 75 mL/min/1.73 m². El ensayo excluyó a los pacientes que padecían de una enfermedad renal no diabética significativa conocida. Todos los pacientes debían tener un potasio sérico ≤ 4.8 mEq/L al momento del cribado y debían estar recibiendo un tratamiento de referencia estándar, incluyendo una dosis máxima tolerada y declarada de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de un bloqueador del receptor de la angiotensina (ARB). Se excluyó a los pacientes con un diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida y síntomas persistentes (clase II a IV de la New York Heart Association). La dosis inicial de Kerendia se basó en la FGe al

momento del cribado (10 mg una vez al día en pacientes con una FGe de 25 a <60 mL/min/1.73 m² y 20 mg una vez al día en pacientes con una FGe ≥60 mL/min/1.73 m²). La dosis de Kerendia podría titularse durante el estudio, con una dosis objetivo de 20 mg al día.

El objetivo principal del estudio era determinar si Kerendia reducía la incidencia de una disminución sostenida de la FGe que fuera ≥40 %, la insuficiencia renal (definida como diálisis crónica, trasplante de riñón o una disminución sostenida de la FGe <15 mL/min/1.73 m²) o muerte renal.

Un total de 5674 pacientes fueron aleatorizados para recibir Kerendia (N=2833) o un placebo (N=2841) y se les dio seguimiento durante una mediana de 2.6 años. La edad media de la población del estudio fue de 66 años y el 70 % de los pacientes eran varones. La población del estudio fue 63 % blanca, 25 % asiática y 5 % negra. Al inicio del estudio, la media de la FGe era de 44 mL/min/1.73m², y el 55 % de los pacientes tenía una FGe <45 mL/min/1.73m². La mediana de la proporción de albúmina/creatinina en orina (UACR) era de 852 mg/g y la media de la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) era del 7.7 %. Aproximadamente el 46 % de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Al inicio del estudio, el 99.8 % de los pacientes recibían un tratamiento con un IECA o un ARB. Aproximadamente el 97 % recibía un tratamiento con un agente antidiabético (insulina [64.1 %], biguanidas [44 %], agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 [GLP-1] [7 %], inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 [SGLT2] [5 %]), el 74 % recibía un tratamiento con estatinas y el 57 % con un agente antiplaquetario.

Kerendia redujo la incidencia del criterio principal compuesto de valoración de una disminución sostenida de la FGe equivalente a ≥40 %, insuficiencia renal o muerte renal (CR 0.82, IC el 95 % 0.73-0.93, p=0.001) tal como se muestra en la Tabla 4 y en la Figura 1. El efecto del tratamiento reflejó una reducción en la disminución sostenida de la FGe de ≥40 % y de la progresión a una insuficiencia renal. Se registraron pocas muertes renales durante el ensayo.

Kerendia también redujo la incidencia del criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca (CR 0.86; IC del 95 %: 0.75-0.99; p=0.034), tal como se muestra en la Tabla 4 y en la Figura 2. El efecto del tratamiento reflejó una reducción en la incidencia de muerte CV, IM no mortal y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

El efecto del tratamiento sobre los criterios de valoración compuestos, tanto principales como secundarios, fue generalmente consistente en todos los subgrupos.

Tabla 4: Análisis de los criterios de valoración principales y secundarios del tiempo transcurrido hasta el evento (y sus componentes individuales) en el estudio de fase 3, FIDELIO-DKD

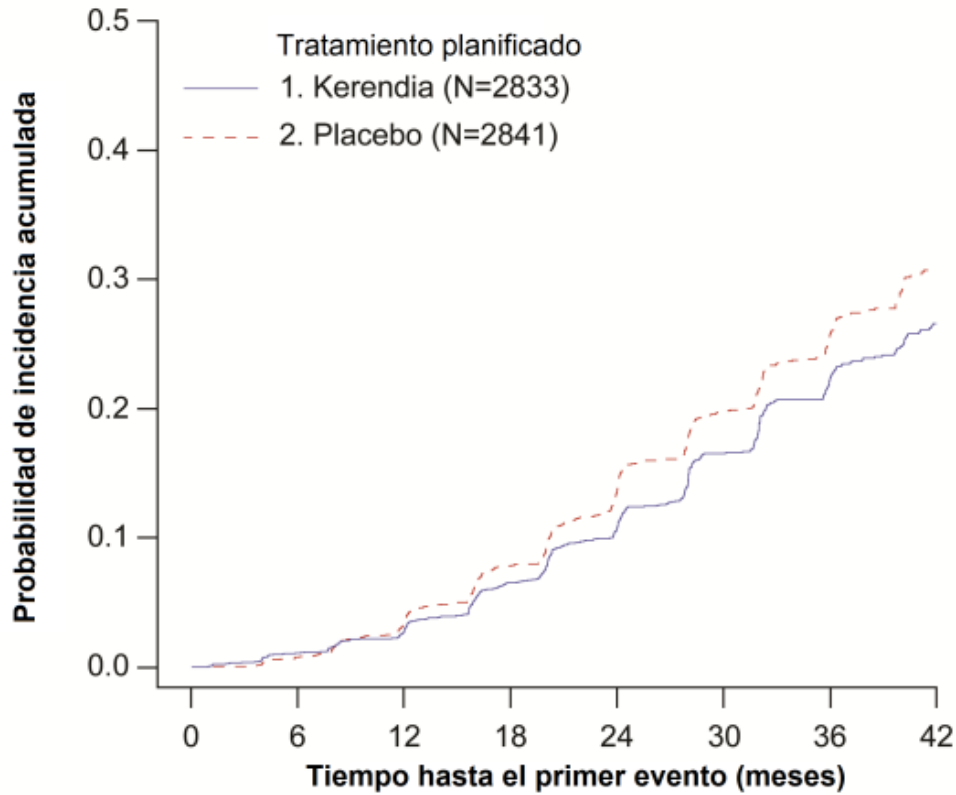
Criterios de valoración principales y secundarios de tiempo hasta el evento:	Kerendia N=2833		Placebo N=2841		Efecto del tratamiento Kerendia/Placebo	
	n (%)	Tasa de eventos (100 a-p)	n (%)	Tasa de eventos (100 años-paciente)	Índice de riesgo (IC del 95 %)	valor p
Compuesto principal de insuficiencia renal, disminución sostenida de la FGe \geq 40 % o muerte renal	504 (17.8 %)	7.6	600 (21.1 %)	9.1	0.82 [0.73; 0.93]	0.001
Insuficiencia renal	208 (7.3 %)	3.0	235 (8.3 %)	3.4	0.87 [0.72; 1.05]	-
Disminución sostenida de la FGe \geq 40 %	479 (16.9 %)	7.2	577 (20.3 %)	8.7	0.81 [0.72; 0.92]	-
Muerte renal	2 (<0.1 %)	-	2 (<0.1 %)	-	-	-
Compuesto secundario de muerte CV, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca	367 (13.0 %)	5.1	420 (14.8 %)	5.9	0.86 [0.75; 0.99]	0.034
Muerte por causa CV	128 (4.5 %)	1.7	150 (5.3 %)	2.0	0.86 [0.68; 1.08]	-
IM no mortal	70 (2.5 %)	0.9	87 (3.1 %)	1.2	0.80 [0.58; 1.09]	-
Accidente cerebrovascular no mortal	90 (3.2 %)	1.2	87 (3.1 %)	1.2	1.03 [0.76; 1.38]	-
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	139 (4.9 %)	1.9	162 (5.7 %)	2.2	0.86 [0.68; 1.08]	-

Valor p: valor p bilateral de la prueba estratificada del orden logarítmico

IC = intervalo de confianza, CV = cardiovascular, FGe = tasa de filtración glomerular estimada, IM = infarto de miocardio, N = número de sujetos, n = número de sujetos que registraron un evento, a-p = años-paciente.

NOTA: El tiempo hasta el primer evento se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Para pacientes con múltiples eventos, solo se contó el primer evento que contribuyó al criterio de valoración compuesto. Las sumas de las cantidades de los primeros eventos para los componentes individuales no se suman al total de eventos en el criterio de valoración compuesto.

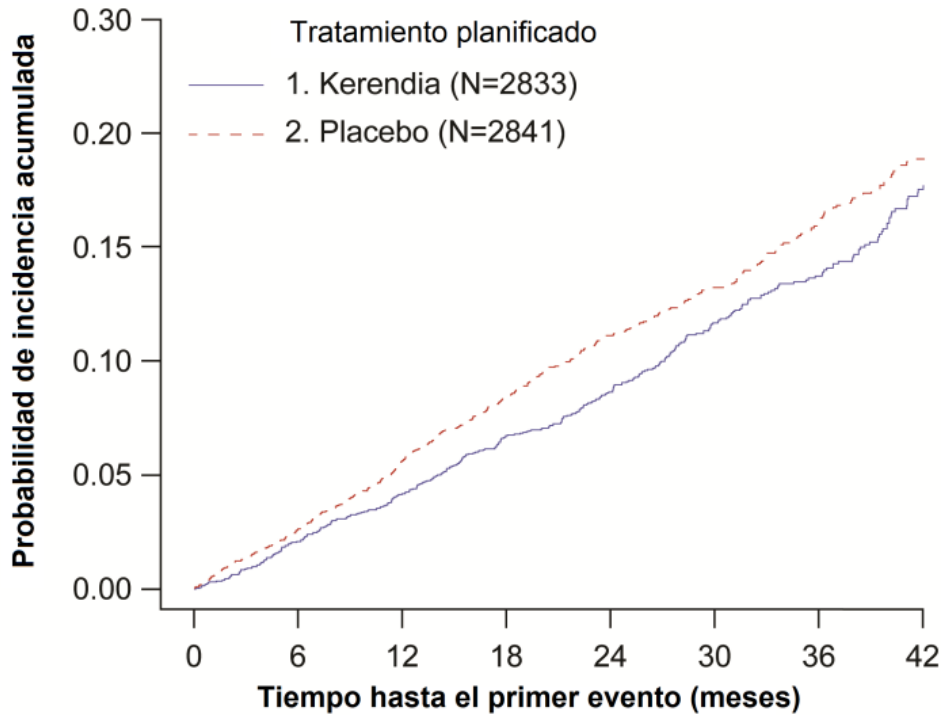
Figura 1: tiempo hasta la primera aparición de la insuficiencia renal, la disminución sostenida de la FGe $\geq 40\%$ desde el inicio del estudio o la muerte renal en el estudio FIDELIO-DKD



No. de pacientes en riesgo

Kerendia	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441
Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453

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



No. de pacientes en riesgo

Kerendia	2833	2760	2688	2582	2017	1488	984	537
Placebo	2841	2753	2653	2549	1969	1475	951	536

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

Kerendia se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, disponibles en dos concentraciones. El de 10 mg es un comprimido oblongo de color rosa, marcado con “FI” de un lado y “10” del otro. El de 20 mg es un comprimido oblongo de color amarillo, marcado con “FI” de un lado y “20” del otro. Kerendia 10 mg y 20 mg está disponible en frascos de 30 comprimidos y en frascos de 90 comprimidos.

Núm. de comprimidos Concentración Código NDC

30	10 mg	NDC 50419-540-01
90	10 mg	NDC 50419-540-02
30	20 mg	NDC 50419-541-01
90	20 mg	NDC 50419-541-02

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacenar a una temperatura entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten variaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [véase “Temperatura ambiente controlada según la USP”].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de verificar periódicamente los niveles de potasio sérico. Aconsejar a los pacientes que reciben Kerendia que deben consultar a su médico antes de utilizar suplementos de potasio o sustitutos de sal que contengan potasio [véase “Advertencias y precauciones” (5.1)].

Se debe aconsejar a los pacientes que eviten los inductores potentes o moderados del CYP3A4 y que busquen medicamentos alternativos con un potencial nulo o débil de inducción del CYP3A4 [véase “Interacciones farmacológicas (7.1)"]

Evitar la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja, ya que esto puede aumentar la concentración plasmática de finerenone [véase “Interacciones farmacológicas (7.1)"].

Aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con KERENDIA y durante 1 día después del tratamiento [véase “Uso en poblaciones específicas” (8.2)].

© 2021, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., todos los derechos reservados.

Fabricado por:

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Fabricado en Alemania