

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KERENDIA de forma segura y eficaz. Consulte la Información para prescribir completa de KERENDIA.

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

### INDICACIONES Y USO

Kerendia, un antagonista no esteroideo del receptor mineralocorticoide (MRA), está indicado para reducir el riesgo de disminución sostenida de la eGFR, insuficiencia renal terminal, muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no letal y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (CKD) asociada a la diabetes de tipo 2 (T2D). (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 valores liminares de velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) y potasio sérico. (2.1)
- Después de 4 semanas, aumentar la dosis hasta alcanzar la dosis objetivo de 20 mg una vez al día, según los valores liminares de eGFR y 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

- Uso simultáneo con inhibidores potentes de CYP3A4. (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. Controlar los niveles de potasio sérico y ajustar la dosis según sea necesario. (2.1, 2.2, 2.3, 5.1)

### REACCIONES ADVERSAS

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

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comunicarse con Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. llamando al 1-888-842-2937 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o ingresando a [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores potentes de CYP3A4: Su uso está contraindicado. (7.1)
- Toronja o jugo de toronja: Evitar el consumo simultáneo. (7.1)
- Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4: Controlar el potasio sérico durante el inicio del tratamiento o al ajustar la dosis de Kerendia o del inhibidor moderado o débil de CYP3A4; ajustar la dosis de Kerendia según corresponda. (7.1)
- Inductores potentes o moderados de CYP3A4: Evitar el consumo simultáneo. (7.1)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

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

Revisado: 9/2022

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Antes de iniciar el tratamiento con Kerendia
- 2.2 Dosis inicial recomendada
- 2.3 Control y ajuste de la dosis
- 2.4 Dosis omitidas

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hiperpotasemia

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inhibidores e inductores de CYP3A4
- 7.2 Fármacos que inciden en 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 PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fecundidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

### 16.2 Almacenamiento y manipulación

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la Información para prescribir completa no están incluidas en la lista.

# INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

Kerendia está indicado para reducir el riesgo de disminución sostenida de la eGFR, insuficiencia renal terminal, muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (CKD) asociada a la diabetes de tipo 2 (T2D).

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Antes de iniciar el tratamiento con Kerendia

Determinar los niveles de potasio sérico y la velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) antes de iniciar el tratamiento. No iniciar el tratamiento si el potasio sérico es  $>5.0$  mEq/L (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*).

### 2.2 Dosis inicial recomendada

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

**Tabla 1 - Dosis inicial recomendada**

eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Dosis inicial
$\geq 60$	20 mg una vez al día
$\geq 25$ a $< 60$	10 mg una vez al día
$< 25$	No se recomienda iniciar el tratamiento

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

### 2.3 Control y ajuste de la dosis

La dosis diaria recomendada de Kerendia es de 20 mg.

Medir el potasio sérico 4 semanas después de iniciar el tratamiento y ajustar la dosis (*consultar la Tabla 2*); si los niveles de potasio sérico son de  $>4.8$  a  $5.0$  mEq/L, se puede considerar el tratamiento con Kerendia con control adicional del potasio sérico durante las primeras 4 semanas, según el criterio clínico y los niveles de potasio sérico (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*). Controlar el potasio sérico 4 semanas después de ajustar la dosis y a lo largo del tratamiento; ajustar la dosis según sea necesario (*consultar la Tabla 2*) (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]* e *Interacciones farmacológicas [7.1]*).

**Tabla 2: Ajuste de la dosis en función de 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)	$\leq 4.8$	Aumentar 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 $\leq 5.0$ mEq/L.	Suspender Kerendia. Reiniciar el tratamiento con 10 mg una vez al día cuando el potasio sérico sea $\leq 5.0$ mEq/L.

\* Si la eGFR disminuyó más de un 30% en comparación con la medición anterior, mantener la dosis de 10 mg.

## 2.4 Dosis omitidas

Indicar al paciente que tome la dosis cuanto antes después de notar la omisión, pero solamente en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe omitir la dosis y continuar con la siguiente dosis según lo prescrito.

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Kerendia se encuentra disponible en forma de comprimidos oblongos recubiertos 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

Kerendia está contraindicado en pacientes:

- Que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con inhibidores potentes de CYP3A4 (*consultar Interacciones farmacológicas [7.1]*).
- Con insuficiencia suprarrenal.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Hiperpotasemia

Kerendia puede provocar hiperpotasemia (*consultar 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 elevados u otros factores de riesgo para hiperpotasemia. Medir el potasio sérico y la eGFR en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Kerendia y ajustar la dosis en consecuencia (*consultar 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 (*consultar Posología y administración [2.3]*). Puede ser necesario un control más frecuente en los pacientes con riesgo de hiperpotasemia, incluidos los que toman medicación simultánea que afecta la excreción de potasio o aumenta el potasio sérico (*consultar Interacciones farmacológicas [7.1, 7.2]*).

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en otras secciones del etiquetado:

- Hiperpotasemia (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*)

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

Se evaluó la seguridad de Kerendia en 2 ensayos aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo, multicéntricos y fundamentales de fase III, FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, donde un total de 6510 pacientes recibieron tratamiento con 10 o 20 mg una vez al día, a lo largo de una duración media de 2.2 y 2.9 años, respectivamente.

En general, se produjeron eventos adversos graves en el 32% de los pacientes que recibieron Kerendia y en el 34% de los pacientes que recibieron el placebo en el estudio FIDELIO-DKD; los hallazgos fueron similares en el estudio FIGARO-DKD. Las suspensiones permanentes debido a eventos adversos también se produjeron en una proporción similar de

pacientes en los dos estudios (en el 6-7% de los pacientes que recibieron Kerendia y en el 5-6% de los pacientes que recibieron el placebo).

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) en ambos estudios fue la hiperpotasemia (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*). La hospitalización debido a hiperpotasemia en el grupo de Kerendia fue del 0.9% frente al 0.2% en el grupo del placebo, en ambos estudios. La hiperpotasemia provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 1.7% de los pacientes que recibieron Kerendia frente al 0.6% de los pacientes que recibieron el placebo, en ambos estudios.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia 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 en tratamiento con Kerendia y con mayor frecuencia que el placebo (datos combinados de FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD)**

Reacciones adversas	Kerendia N = 6510 n (%)	Placebo N = 6489 n (%)
Hiperpotasemia	912 (14.0)	448 (6.9)
Hipotensión	302 (4.6)	194 (3.9)
Hiponatremia	82 (1.3)	47 (0.7)

#### Pruebas analíticas

El inicio del tratamiento con Kerendia puede provocar una pequeña disminución inicial de la eGFR, que se produce en las primeras 4 semanas del tratamiento y luego se estabiliza. En un estudio que incluyó a pacientes con enfermedad renal crónica asociada a la diabetes de tipo 2, esta disminución pudo revertirse tras la suspensión del tratamiento.

El inicio del tratamiento con Kerendia también puede provocar un pequeño aumento en el ácido úrico en suero. Este aumento parece atenuarse con el tiempo.

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Inhibidores e inductores de CYP3A4

#### *Inhibidores potentes de CYP3A4*

Kerendia es un sustrato de CYP3A4. La administración simultánea de un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición a la finerenone (*consultar Farmacología clínica [12.3]*), lo que puede elevar el riesgo de reacciones adversas con Kerendia. La administración simultánea de Kerendia con inhibidores potentes de CYP3A4 está contraindicada (*consultar Contraindicaciones [4]*). Evitar el consumo simultáneo de toronja o de su jugo.

#### *Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4*

Kerendia es un sustrato de CYP3A4. La administración simultánea de un inhibidor moderado o débil de CYP3A4 aumenta la exposición a la finerenone (*consultar Farmacología clínica [12.3]*), lo que puede elevar el riesgo de reacciones adversas con Kerendia. Controlar el potasio sérico durante el inicio del tratamiento o al ajustar la dosis de Kerendia o del inhibidor moderado o débil de CYP3A4; ajustar la dosis de Kerendia según corresponda (*consultar Posología y administración [2.3]* e *Interacciones farmacológicas [7.2]*).

#### *Inductores potentes o moderados de CYP3A4*

Kerendia es un sustrato de CYP3A4. La administración simultánea de Kerendia con un inductor potente o moderado de CYP3A4 disminuye la exposición a la finerenone (*consultar Farmacología clínica [12.3]*), lo que puede reducir la eficacia de Kerendia. Evitar la administración simultánea de Kerendia con inductores potentes o moderados de CYP3A4.

## 7.2 Fármacos que inciden en el potasio sérico

Se justifica un control más frecuente del potasio sérico en los pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con medicamentos o suplementos que aumentan el potasio sérico (*consultar Posología 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 en el embarazo para evaluar el riesgo asociado al fármaco para anomalías congénitas mayores, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales. Los estudios en animales han demostrado la toxicidad para el desarrollo con exposiciones aproximadamente 4 veces superiores a las previstas en seres humanos (*consultar Datos*). La importancia clínica de estos resultados no resulta clara.

Se desconoce el riesgo de base estimado de anomalías congénitas importantes y de aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base para anomalías congénitas, pérdidas u otros desenlaces adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de anomalías congénitas 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 embriofetal en ratas, la finerenone produjo una reducción del peso de la placenta y signos de toxicidad fetal, incluida una reducción del peso del feto y un retraso en la osificación con la dosis tóxica para la madre de 10 mg/kg/día, lo que corresponde a un AUC<sub>libre</sub> de 19 veces el valor en seres humanos. Con una dosis de 30 mg/kg/día, la incidencia de las variaciones viscerales y óseas (edema leve, cordón umbilical acortado, ligero agrandamiento de la fontanela) aumentó y un feto presentó malformaciones complejas, incluida una malformación poco común (doble arco aórtico) a un AUC<sub>libre</sub> de alrededor de 25 veces el valor en seres humanos. Las dosis en las que no hubo hallazgos (dosis baja en ratas, dosis alta en conejos) proporcionan márgenes de seguridad de 10 a 13 veces para el AUC<sub>libre</sub> prevista en seres humanos.

Cuando las ratas estuvieron expuestas durante el embarazo y la lactancia en el estudio de toxicidad del desarrollo pre- y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad de las crías y otros efectos adversos (menor peso de las crías, retraso en el despliegue del pabellón auricular) aproximadamente 4 veces el AUC<sub>libre</sub> prevista en seres humanos. Además, la camada mostró un leve aumento de la actividad locomotora, pero ningún otro cambio neuroconductual a partir de aproximadamente 4 veces el AUC<sub>libre</sub> prevista en seres humanos. La dosis sin hallazgos proporciona un margen de seguridad de aproximadamente 2 veces el valor para el AUC<sub>libre</sub> prevista en seres humanos.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de finerenone o su metabolito en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos del fármaco 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 un menor peso de estas a una dosis aproximadamente 4 veces superior al AUC<sub>libre</sub> prevista en seres humanos. Estos hallazgos parecen indicar que la finerenone está presente en la leche materna de ratas (*consultar Uso en poblaciones específicas [8.1] y Datos*). Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que también esté presente en la leche humana. Debido al riesgo potencial para los lactantes por la exposición a Kerendia, se aconseja evitar la lactancia durante el tratamiento y hasta 1 día después de haberlo terminado.

### 8.4 Uso pediátrico

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

## 8.5 Uso geriátrico

De los 6510 pacientes que recibieron Kerendia en los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, el 55% de los pacientes tenían 65 años o más y el 14% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes 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 (clase C en la escala Child-Pugh).

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B en la escala Child-Pugh).

Contemplar la posibilidad de realizar un control adicional del potasio sérico en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B en la escala Child-Pugh) (*consultar Posología y administración [2.3] y Farmacología clínica [12.3]*).

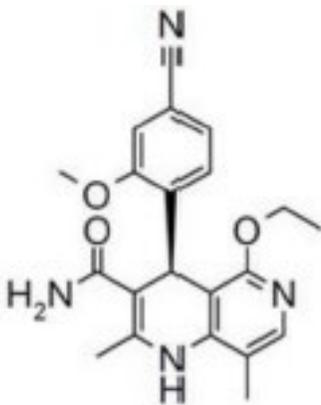
## 10 SOBREDOSIS

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

Es poco probable que la finerenone se elimine de manera eficiente mediante hemodiálisis dada su fracción unida a las proteínas plasmáticas de alrededor del 90%.

## 11 DESCRIPCIÓN

Kerendia contiene finerenone, un antagonista no esteroideo de los receptores mineralocorticoides. El nombre químico de la 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 el peso molecular es 378.43 g/mol. La fórmula estructural es:



La finerenone es un polvo cristalino de color blanco a amarillo. Es prácticamente insoluble en agua y moderadamente soluble en HCl 0.1 M, etanol y acetona.

Cada comprimido de Kerendia contiene 10 mg o 20 mg de finerenone. Los excipientes de Kerendia son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio. El recubrimiento contiene hipromelosa, dióxido de titanio y talco, además de óxido de hierro rojo (comprimidos de 10 mg) u óxido de hierro amarillo (comprimidos de 20 mg).

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La finerenone es un antagonista selectivo no esteroideo del receptor mineralocorticoide (MR), que es activado por la aldosterona y el cortisol y regula la transcripción génica. La finerenone bloquea la reabsorción de sodio mediada por el

MR y la hiperactivación del MR tanto en los tejidos epiteliales (por ejemplo, el riñón) como en los no epiteliales (por ejemplo, el corazón y los vasos sanguíneos). Se cree que la hiperactivación del MR contribuye a la fibrosis y la inflamación. La finerenone tiene una alta potencia y selectividad por el MR y no tiene afinidad relevante por los receptores de andrógenos, progesterona, estrógenos o glucocorticoides.

## 12.2 Farmacodinámica

En FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo y multicéntricos en pacientes adultos con enfermedad renal crónica asociada a la diabetes de tipo 2, la reducción relativa corregida con placebo del cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) en los pacientes aleatorizados para recibir finerenone fue del 31% (IC del 95%: 29-34%) y del 32% (IC del 95%: 30-35%), respectivamente, en el mes 4 y se mantuvo estable a lo largo de la duración del ensayo.

En ARTS DN, un estudio de fase IIb multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y de determinación de dosis en adultos con CKD y T2D, la reducción relativa corregida con placebo en el UACR en el día 90 fue del 25% y del 38% en los pacientes tratados con finerenone 10 mg y 20 mg una vez al día, respectivamente.

En los pacientes tratados con Kerendia, la presión arterial sistólica media disminuyó en 3 mmHg y la presión arterial diastólica media disminuyó en 1-2 mmHg al mes 1, y se mantuvo estable a partir de entonces.

### *Electrofisiología cardíaca*

A una dosis 4 veces superior a la dosis máxima recomendada aprobada, la finerenone no prolonga el intervalo QT de forma clínicamente relevante.

## 12.3 Farmacocinética

La exposición a la finerenone aumentó proporcionalmente en el intervalo de dosis de 1.25 a 80 mg (de 0.06 a 4 veces la dosis máxima recomendada y aprobada). El estado en equilibrio de la finerenone se alcanzó después de 2 días de administración. La media geométrica estimada de la  $C_{\text{máx,md}}$  en equilibrio fue de 160  $\mu\text{g/L}$ , y la media geométrica del  $\text{AUC}_{\tau,\text{md}}$  en equilibrio fue de 686  $\mu\text{g} \times \text{h/L}$  tras la administración de 20 mg de finerenone a los pacientes.

### *Absorción*

La finerenone se absorbe por completo tras su administración oral, pero da lugar a una biodisponibilidad absoluta del 44% una vez metabolizada. La  $C_{\text{máx}}$  de finerenone se alcanzó entre 0.5 y 1.25 horas después de la administración.

### *Efecto de los alimentos*

No se registró ningún efecto clínicamente significativo sobre el AUC de la finerenone tras su administración con una comida con alto contenido de grasas y calorías.

### *Distribución*

El volumen de distribución en equilibrio ( $V_{\text{ss}}$ ) de la finerenone es de 52.6 L. La unión a proteínas plasmáticas de la finerenone es del 92% in vitro, principalmente a la seroalbúmina.

### *Eliminación*

La semivida terminal de la finerenone es de aproximadamente 2 a 3 horas; la depuración sistémica en sangre es de aproximadamente 25 L/h.

### *Metabolismo*

La finerenone es metabolizada 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% sin cambios) y aproximadamente el 20% en las heces (<0.2% sin cambios).

### *Poblaciones específicas*

No se han observado efectos clínicamente significativos en relación con la edad (18 a 79 años), el sexo, la raza/el origen étnico (blancos, asiáticos, negros e hispanoamericanos de ascendencia mestiza) o el peso (58 a 121 kg) en la farmacocinética de la finerenone.

### *Insuficiencia renal*

No hubo diferencias clínicamente relevantes en los valores del AUC o la  $C_{m\acute{a}x}$  de finerenone en pacientes con una eGFR de 15 a <90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en comparación con una eGFR  $\geq$  90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Para recomendaciones posológicas en función de la eGFR y de los niveles séricos de potasio, *consultar Posología y administración* (2).

### *Insuficiencia hepática*

No hubo ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición a la finerenone en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clase A en la escala Child-Pugh).

Hubo un aumento del 38% en la media del AUC de la finerenone, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  permaneció sin cambios en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh), en comparación con los sujetos sanos del grupo de control.

No se estudió el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C en la escala Child-Pugh) sobre la exposición a la finerenone.

### *Estudios de interacciones farmacológicas*

#### Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

*Inhibidores potentes de CYP3A:* La administración simultánea de itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4) aumentó el AUC de finerenone en >400%.

*Inhibidores moderados de CYP3A:* La administración simultánea de eritromicina (inhibidor moderado de CYP3A4) aumentó la media del AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de finerenone en un 248% y un 88%, respectivamente.

*Inhibidores débiles de CYP3A:* La administración simultánea de amiodarona (inhibidor débil de CYP3A4) aumentó el AUC de finerenone en un 21%.

*Inductores potentes o moderados de CYP3A:* La administración simultánea de efavirenz (inductor moderado de CYP3A4) y rifampicina (inductor potente de CYP3A4) disminuyó el AUC de finerenone en un 80% y 90%, respectivamente.

*Otros fármacos:* No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la finerenone cuando se utilizó de forma simultánea con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8), omeprazol (inhibidor de la bomba de protones) o un antiácido a base de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas para la finerenone o los fármacos simultáneos digoxina (sustrato de la P-gp) o warfarina (sustrato de CYP2C9). No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del midazolam (sustrato de CYP3A4) ni de la repaglinida (sustrato de CYP2C8) cuando se administraron de forma simultánea con la finerenone. Las dosis múltiples de 40 mg de finerenone una vez al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre el AUC o la  $C_{m\acute{a}x}$  del sustrato de la BCRP y el OATP, rosuvastatina.

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fecundidad**

La finerenone no resultó genotóxica en un ensayo de retromutación bacteriana in vitro (Ames), en el ensayo de anomalía cromosómica in vitro en células V79 de hámster chino cultivadas ni en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratones.

En estudios de carcinogénesis de 2 años, la finerenone no mostró un aumento estadísticamente significativo de la respuesta tumoral en ratas Wistar o en ratones CD1. En ratones macho, el adenoma de células de Leydig aumentó numéricamente con una dosis que representaba 26 veces el  $AUC_{libre}$  en seres humanos y no se considera clínicamente

relevante. La finerenone no afectó a la fecundidad de las ratas macho, pero sí la de las hembras a una dosis 20 veces superior a la exposición máxima en humanos.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios FIDELIO-DKD (NCT: 02540993) y FIGARO-DKD (NCT: 02545049) fueron estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo y multicéntricos en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (CKD) asociada con la diabetes de tipo 2 (T2D). En FIDELIO-DKD, los pacientes debían tener un UACR de 30 a <300 mg/g, una eGFR de 25 a <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y retinopatía diabética, o un UACR de ≥300 mg/g y una eGFR de 25 a <75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> para cumplir los requisitos de inclusión. En FIGARO-DKD, los pacientes debían tener un UACR de 30 mg/g a <300 mg/g y una eGFR de 25 a 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, o un UACR ≥300 mg/g y una eGFR ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

En ambos ensayos, se excluyó a pacientes con enfermedad renal no diabética significativa diagnosticada. Todos los pacientes debían tener un potasio sérico ≤4.8 mEq/L en el momento de la selección y estar recibiendo el tratamiento de base habitual, incluida la dosis máxima declarada tolerada de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACEi) o de un bloqueador de los receptores de angiotensina (ARB). Se excluyó a los pacientes con 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 eGFR al momento de la selección (10 mg una vez al día en pacientes con una eGFR de 25 a <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y 20 mg una vez al día en pacientes con una eGFR ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). La dosis de Kerendia podía ajustarse durante el estudio, con una dosis objetivo de 20 mg diarios.

El objetivo primario del estudio FIDELIO-DKD era determinar si Kerendia reducía la incidencia de un descenso sostenido de la eGFR de ≥40%, la insuficiencia renal (definida como diálisis crónica, trasplante renal o un descenso sostenido de la eGFR a <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o la muerte por causa renal. El criterio de valoración secundario fue una combinación del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte por causa cardiovascular (CV), infarto de miocardio (MI) no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El objetivo primario del estudio FIGARO-DKD fue determinar si Kerendia reducía el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte por causa CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El criterio de valoración secundario fue una combinación del tiempo transcurrido hasta la insuficiencia renal, una disminución sostenida de la eGFR del 40% o más en comparación con el valor inicial durante al menos 4 semanas, o la muerte por causa renal.

En FIDELIO-DKD, se aleatorizó un total de 5674 pacientes para recibir Kerendia (N = 2833) o placebo (N = 2841) y se les realizó seguimiento durante una mediana de 2.6 años. La media de edad de la población del estudio fue de 66 años, y el 70% de los pacientes eran de sexo masculino. La población global del ensayo fue 63% blanca, 25% asiática y 5% negra (24% negra en los EE. UU.). Al inicio del estudio, la media de la eGFR era de 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, y el 55% de los pacientes tenía una eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La mediana del cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) fue de 852 mg/g, la media de la glucohemoglobina A1c (HbA1c) fue del 7.7%, y la media de la presión arterial fue de 138/76 mmHg. Aproximadamente el 46% de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y un 8% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. Al inicio del estudio, el 99.8% de los pacientes recibían tratamiento con un ACEi o un ARB. Aproximadamente el 97% estaba en tratamiento con un antidiabético (insulina [64.1%], biguanidas [44%], agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 [GLP-1] [7%], inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 [SGLT2] [5%]), el 74% con una estatina y el 57% con un antiplaquetario.

En FIGARO-DKD, se aleatorizó un total de 7352 pacientes para recibir Kerendia (N = 3683) o placebo (N = 3666) y se les realizó seguimiento durante 3.4 años. En comparación con FIDELIO-DKD, la eGFR inicial fue mayor en FIGARO-DKD (media de la eGFR de 68, con un 62% de pacientes que tenían una eGFR ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) y la mediana del UACR fue menor (308 mg/g). Por lo demás, las características iniciales de los pacientes y las terapias de base fueron similares en los dos ensayos.

En FIDELIO-DKD, Kerendia redujo la incidencia del criterio de valoración primario combinado de un descenso sostenido de la eGFR de  $\geq 40\%$ , insuficiencia renal o muerte por causa renal (HR 0.82; IC del 95%: 0.73-0.93;  $p = 0.001$ ), 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 eGFR de  $\geq 40\%$  y la progresión a la insuficiencia renal. Hubo pocas muertes por causas renales durante el ensayo. Kerendia también redujo la incidencia del criterio de valoración secundario combinado de muerte por causas cardiovasculares (CV), infarto de miocardio (MI) no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0.86; IC del 95%: 0.75-0.99;  $p = 0.034$ ), como se muestra en la Tabla 4 y la Figura 3. El efecto del tratamiento reflejó una reducción de la muerte por causa CV, el MI no mortal y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. El efecto del tratamiento en los criterios de valoración combinados primario y secundario fue generalmente uniforme en todos los subgrupos.

En FIGARO-DKD, Kerendia redujo la incidencia del criterio de valoración primario combinado de muerte por causa CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0.87, IC del 95%: 0.76-0.98,  $p = 0.026$ ), como se muestra en la Tabla 4 y la Figura 4. El efecto del tratamiento fue impulsado principalmente por un efecto en la hospitalización por insuficiencia cardíaca, aunque la muerte por causa CV también contribuyó al efecto del tratamiento. El efecto del tratamiento en el criterio de valoración primario combinado fue generalmente uniforme entre los subgrupos, incluyendo a los pacientes con y sin enfermedad cardiovascular preexistente. Los datos del criterio de valoración combinado renal se muestran en la Tabla 4 y la Figura 2.

**Tabla 4: Análisis de los criterios de valoración primarios y secundarios del tiempo transcurrido hasta el evento (y sus componentes individuales) en los estudios de fase III, FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD**

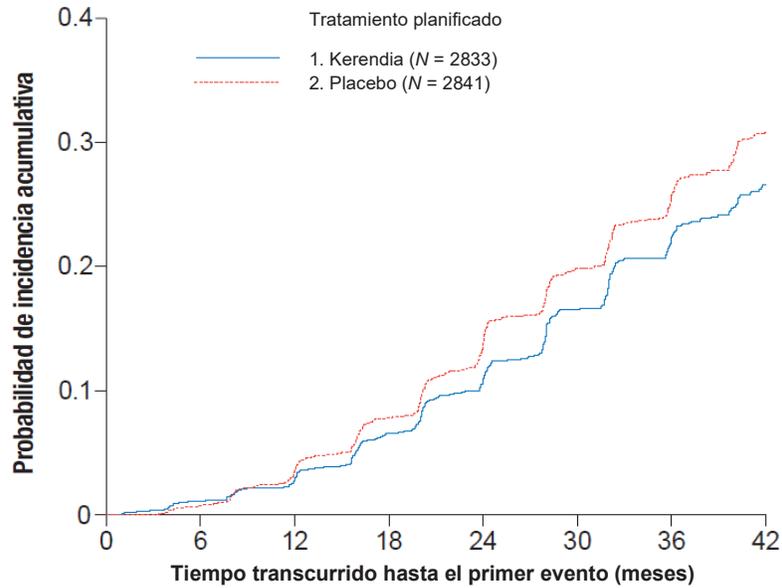
	FIDELIO-DKD				FIGARO-DKD			
	Kerendia N = 2833	Placebo N = 2841	Efecto del tratamiento Kerendia/Placebo		Kerendia N = 3686	Placebo N = 3666	Efecto del tratamiento Kerendia/Placebo	
Criterios de valoración del tiempo transcurrido hasta el evento:	Tasa de eventos (100 a-p)	Tasa de eventos (100 a-p)	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	Valor <i>p</i>	Tasa de eventos (100 a-p)	Tasa de eventos (100 a-p)	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	Valor <i>p</i>
Criterio de valoración compuesto de insuficiencia renal, disminución sostenida de la eGFR $\geq$ 40% o muerte por causa renal	7.6	9.1	0.82 [0.73; 0.93]	0.001	3.2	3.6	0.87 [0.76; 1.01]	-
Insuficiencia renal	3.0	3.4	0.87 [0.72; 1.05]	-	0.4	0.5	0.72 [0.49; 1.05]	-
Disminución sostenida de la eGFR $\geq$ 40%	7.2	8.7	0.81 [0.72; 0.92]	-	3.0	3.5	0.87 [0.75; >1.00]	-
Muerte por causa renal	-	-	-	-	-	-	-	-
Criterio de valoración compuesto de muerte por causa CV, MI no mortal, ACV no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca	5.1	5.9	0.86 [0.75; 0.99]	0.034	3.9	4.5	0.87 [0.76; 0.98]	0,026
Muerte por causa CV	1.7	2.0	0.86 [0.68; 1.08]	-	1.6	1.7	0.90 [0.74; 1.09]	-
IM no mortal	0.9	1.2	0.80 [0.58; 1.09]	-	0.9	0.9	0.99 [0.76; 1.31]	-
Accidente cerebrovascular no mortal	1.2	1.2	1.03 [0.76; 1.38]	-	0.9	0.9	0.97 [0.74; 1.26]	-
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	1.9	2.2	0.86 [0.68; 1.08]	-	1.0	1.4	0.71 [0.56; 0.90]	-

Valor *p*: valor *p* bilateral de la prueba de Mantel-Cox estratificada

IC: intervalo de confianza, CV: cardiovascular, eGFR: velocidad de filtración glomerular estimada, MI: infarto de miocardio, N: número de sujetos, n: número de sujetos con evento, a-p: años paciente.

NOTA: El tiempo transcurrido hasta el primer evento se analizó en un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox. Para los pacientes con múltiples eventos, solo el primer evento contribuyó al criterio de valoración combinado. Las sumas de los números de los primeros eventos para los componentes individuales no suman los números de eventos en el criterio de valoración combinado final.

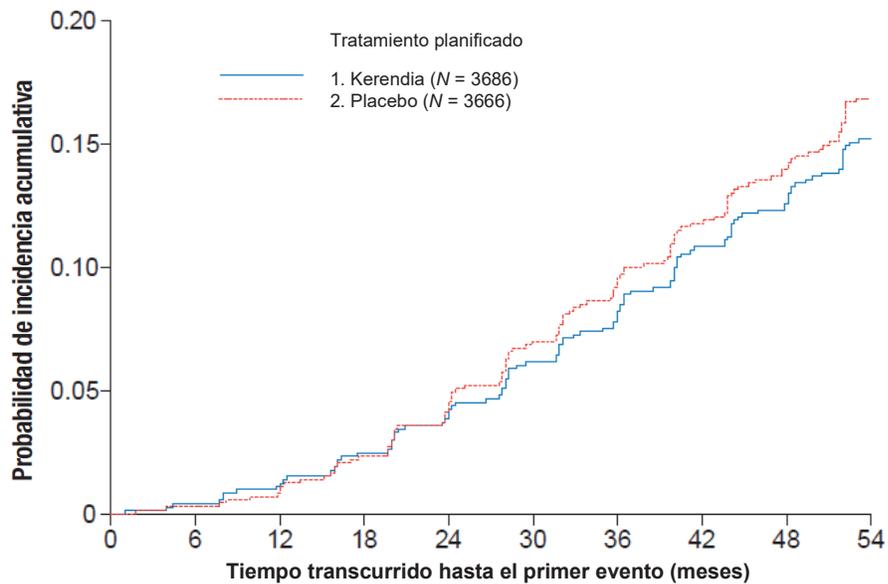
**Figura 1: Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de insuficiencia renal, disminución sostenida de la eGFR  $\geq 40\%$  con respecto al valor inicial o muerte por causa renal en el estudio FIDELIO-DKD**



**N.º de pacientes en riesgo**

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

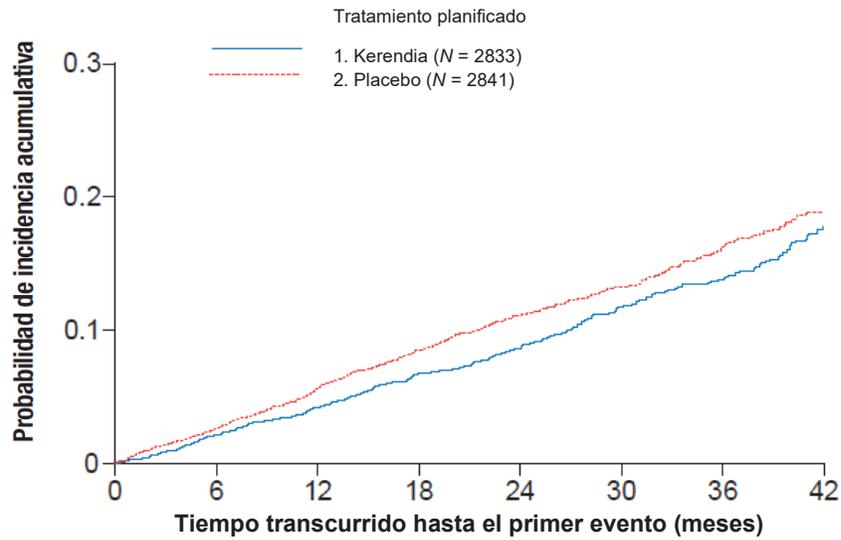
**Figura 2: Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de insuficiencia renal, disminución sostenida de la eGFR  $\geq 40\%$  con respecto al valor inicial o muerte por causa renal en el estudio FIGARO-DKD**



**N.º de pacientes en riesgo**

Kerendia	3686	3550	3445	3301	3131	2540	1940	1481	908	480
Placebo	3666	3546	3436	3282	3096	2507	1933	1443	907	485

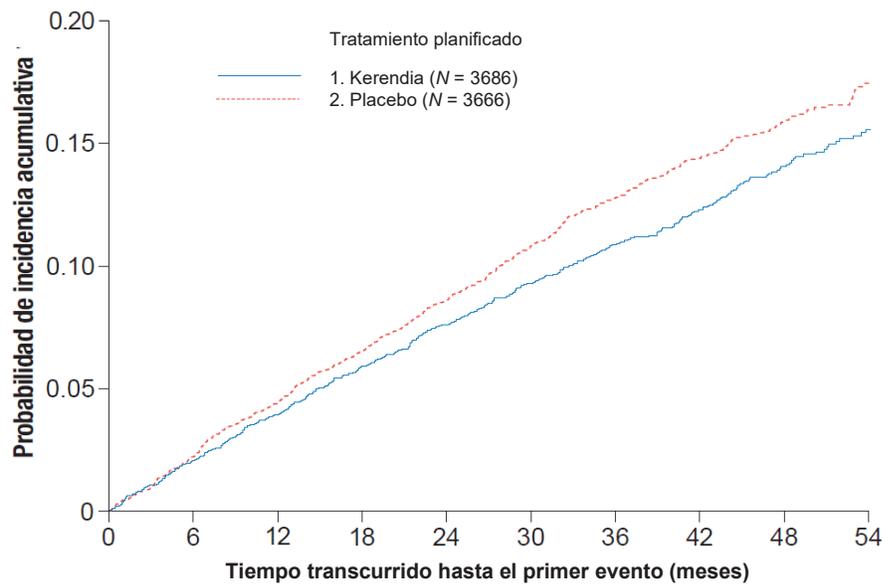
**Figura 3: Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte por causa CV, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca en el estudio FIDELIO-DKD**



**N.º de pacientes en riesgo**

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

**Figura 4: Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte por causa CV, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca en el estudio FIGARO-DKD**



**N.º de pacientes en riesgo**

Kerendia	3686	3600	3517	3427	3320	2781	2184	1712	1093	598
Placebo	3666	3577	3479	3389	3267	2730	2125	1657	1076	585

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

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

Comprimidos por frasco	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 entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten desviaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) (*consultar “Temperatura ambiente controlada” de la Farmacopea de los Estados Unidos [USP]*).

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de controlar periódicamente los niveles de potasio sérico. Aconsejar a los pacientes que reciben Kerendia que consulten a su médico antes de consumir suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (*consultar 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 (*consultar Interacciones farmacológicas [7.1]*).

Se debe evitar el consumo simultáneo de toronja o de su jugo, ya que se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de finerenone (*consultar Interacciones farmacológicas [7.1]*).

Se debe advertir a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con KERENDIA y hasta 1 día después de haberlo terminado (*consultar 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