

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kerendia 10 mg comprimés pelliculés
Kerendia 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kerendia 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de finérénone.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Kerendia 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de finérénone.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Kerendia 10 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 10 » sur une face et « FI » sur l'autre.

Kerendia 20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur jaune, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 20 » sur une face et « FI » sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kerendia est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.

Pour les résultats d'études concernant les événements rénaux et cardiovasculaires, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose cible recommandée est de 20 mg de finérénone une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 20 mg de finérénone une fois par jour.

Instauration du traitement

Le taux de potassium sérique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doivent être mesurés pour déterminer si le traitement par finérénone peut être instauré et pour déterminer la dose à l'initiation.

Si le taux de potassium sérique est $\leq 4,8$ mmol/L, le traitement par finérénone peut être instauré. Pour la surveillance du potassium sérique, voir le paragraphe « Poursuite du traitement » ci-dessous.

Si le taux de potassium sérique est compris entre $> 4,8$ et $5,0$ mmol/L, l'instauration du traitement par finérénone peut être envisagée, avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, selon les caractéristiques et les taux de potassium sérique du patient (voir rubrique 4.4).

Si le taux de potassium sérique est $> 5,0$ mmol/L, le traitement par finérénone ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

La dose recommandée de finérénone, à l'initiation, dépend du DFGe, comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : Instauration du traitement par finérénone et dose recommandée à l'initiation

DFGe (mL/min/1,73 m ²)	Dose initiale (une fois par jour)
≥ 60	20 mg
≥ 25 à < 60	10 mg
< 25	Instauration non recommandée

Poursuite du traitement

Le taux de potassium sérique et le DFGe doivent être de nouveau mesurés 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par finérénone ou une augmentation de la dose (voir le tableau 2 pour déterminer si le traitement par finérénone peut être poursuivi et si un ajustement de la dose est nécessaire).

Par la suite, le potassium sérique doit être de nouveau mesuré à intervalles réguliers et au besoin, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient.

Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour plus d'informations.

Tableau 2 : Poursuite du traitement par finérénone et ajustement de la dose

		Dose actuelle de finérénone (une fois par jour)	
		10 mg	20 mg
Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)	$\leq 4,8$	Augmenter la dose de finérénone à 20 mg une fois par jour*	Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour.
	$> 4,8$ à $5,5$	Poursuivre à la dose de 10 mg une fois par jour.	Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour.
	$> 5,5$	Interrompre le traitement par finérénone. Envisager la reprise du traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est $\leq 5,0$ mmol/L.	Interrompre le traitement par finérénone. Reprendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est $\leq 5,0$ mmol/L.

* Maintenir la dose de 10 mg une fois par jour si le DFGe a diminué de plus de 30 % par rapport à la dernière mesure.

Dose oubliée

Le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il se rend compte de son oubli, mais uniquement au cours de la même journée.

Le patient ne doit pas prendre 2 doses pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Instauration du traitement

Chez les patients dont le DFGe est $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, le traitement par finérénone ne doit pas être instauré compte tenu des données cliniques limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Poursuite du traitement

Chez les patients dont le DFGe est $\geq 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, le traitement par finérénone peut être poursuivi avec des ajustements de dose en fonction du taux de potassium sérique. Le DFGe doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement pour déterminer si la dose initiale peut être augmentée afin d'atteindre la dose quotidienne recommandée de 20 mg (voir le paragraphe « Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie » et le tableau 2).

Compte tenu des données cliniques limitées, le traitement par finérénone doit être arrêté chez les patients ayant évolué vers une insuffisance rénale terminale (DFGe $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Patients présentant

- une insuffisance hépatique sévère :
Le traitement par finérénone ne doit pas être instauré (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

- une insuffisance hépatique modérée :
Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- une insuffisance hépatique légère :
Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire.

Médicaments concomitants

Chez les patients prenant de la finérénone de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des suppléments de potassium, du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Les décisions relatives au traitement par finérénone doivent être prises conformément au tableau 2 (« Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie »).

Une interruption temporaire du traitement par finérénone peut être nécessaire si le patient doit prendre du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole. Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour plus d'informations.

Poids corporel

Aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la finérénone chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés peuvent être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliment (voir rubrique 5.2). Les comprimés ne doivent pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

Écrasement des comprimés

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés entiers, les comprimés de Kerendia peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à des aliments mous, tels que de la compote de pommes, immédiatement avant la prise par voie orale (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5), p. ex.,
 - l'itraconazole
 - le kétoconazole
 - le ritonavir
 - le nelfinavir
 - le cobicistat
 - la clarithromycine
 - la télichromycine
 - la néfazodone
- Maladie d'Addison

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie a été observée chez des patients traités par la finérénone (voir rubrique 4.8). Certains patients sont plus susceptibles de développer une hyperkaliémie. Les facteurs de risque incluent un DFGe bas, un taux plus élevé de potassium sérique et des antécédents d'hyperkaliémie. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez ces patients.

Instauration et poursuite du traitement (voir rubrique 4.2)

Si le taux de potassium sérique est $> 5,0$ mmol/L, le traitement par finérénone ne doit pas être instauré. Si le taux de potassium sérique est compris entre $> 4,8$ et $5,0$ mmol/L, l'instauration du traitement par finérénone peut être envisagée, avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient.

Si le taux de potassium sérique est $> 5,5$ mmol/L, le traitement par finérénone doit être interrompu. Les recommandations locales en matière de prise en charge de l'hyperkaliémie doivent être respectées. Une fois que le taux de potassium sérique est $\leq 5,0$ mmol/L, le traitement par finérénone peut être repris à la posologie de 10 mg une fois par jour.

Surveillance

Le taux de potassium sérique et le DFGe doivent être de nouveau mesurés chez tous les patients 4 semaines après l'instauration, la reprise du traitement par finérénone ou l'augmentation de la dose de finérénone. Par la suite, le potassium sérique doit être dosé à intervalles réguliers et au besoin, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient (voir rubrique 4.2).

Médicaments concomitants

Le risque d'hyperkaliémie peut également augmenter en cas de prise concomitante de médicaments susceptibles d'élever le taux de potassium sérique (voir rubrique 4.5). Voir aussi le paragraphe « Utilisation concomitante de substances influant sur l'exposition à la finérénone ».

La finérénone ne doit pas être administrée de façon concomitante avec

- les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex., l'amiloride, le triamtérène) et
- d'autres antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), p. ex., l'éplérénone, l'ésaxérénone, la spironolactone, la canrénone.

La finérénone doit être utilisée avec prudence et les taux de potassium sérique doivent être surveillés en cas de prise concomitante avec

- des suppléments de potassium,
- du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole. Une interruption temporaire du traitement par finérénone peut être nécessaire.

Insuffisance rénale

Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la dégradation de la fonction rénale. Une surveillance continue de la fonction rénale doit être mise en place au besoin, conformément aux pratiques courantes (voir rubrique 4.2).

Instauration du traitement

Le traitement par finérénone ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe est $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ compte tenu des données cliniques limitées (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Poursuite du traitement

Compte tenu des données cliniques limitées, le traitement par finérénone doit être arrêté chez les patients ayant évolué vers une insuffisance rénale terminale ($\text{DFGe} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Insuffisance hépatique

Le traitement par finérénone ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). Aucune étude n'a été menée chez ces patients (voir rubrique 5.2), mais une augmentation significative de l'exposition à la finérénone est attendue.

L'utilisation de la finérénone chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée peut nécessiter une surveillance plus étroite en raison de l'augmentation de l'exposition à la finérénone. Une surveillance plus étroite du potassium sérique et une adaptation de cette surveillance doivent être envisagées en fonction des caractéristiques du patient (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

Les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite de classe II à IV de la NYHA (« *New York Heart Association* ») ont été exclus des études cliniques de phase III (voir rubrique 5.1).

Utilisation concomitante de substances influant sur l'exposition à la finérénone

Inhibiteurs faibles et modérés du CYP3A4

Le potassium sérique doit être surveillé lors de l'utilisation concomitante de la finérénone avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4

La finérénone ne doit pas être utilisée de façon concomitante avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Pamplemousse

Les patients ne doivent pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant le traitement par finérénone (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Toxicité embryofœtale

La finérénone ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sans une évaluation attentive du bénéfice pour la mère et du risque pour le fœtus. Toute femme débutant une grossesse sous finérénone doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent être averties d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par finérénone.

Les femmes doivent être averties de ne pas allaiter pendant le traitement par finérénone.

Voir rubriques 4.6 et 5.3 pour plus d'informations.

Informations relatives aux excipients

Kerendia contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Kerendia contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

La finérénone est éliminée presque exclusivement par métabolisme oxydatif par l'intermédiaire du cytochrome P450 (CYP) (principalement par le CYP3A4 [90 %], avec une faible contribution du CYP2C8 [10 %]).

Utilisation concomitante contre-indiquée

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante de Kerendia avec l'itraconazole, la clarithromycine et d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, le cobicistat, la télithromycine ou la néfazodone) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) car une nette augmentation de l'exposition à la finérénone est attendue.

Utilisation concomitante non recommandée

Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4

Kerendia ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec la rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis) ou avec l'éfavirenz et d'autres inducteurs modérés du CYP3A4. Il est attendu que ces inducteurs du CYP3A4 entraînent une nette diminution de la concentration plasmatique de finérénone avec, pour conséquence, une réduction de l'effet thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Certains médicaments augmentant le potassium sérique

Kerendia ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec des diurétiques d'épargne potassique (p. ex., l'amiloride, le triamtèrene) et d'autres ARM (p. ex., l'éplérénone, l'ésaxérénone, la spironolactone, la canrénone). Il est attendu que ces médicaments augmentent le risque d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

Pamplemousse

Les patients ne doivent pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant le traitement par finérénone, car il est attendu que l'inhibition du CYP3A4 augmente les concentrations plasmatiques de finérénone (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Utilisations concomitantes nécessitant la prudence

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a multiplié par 3,5 l'ASC de la finérénone et par 1,9 sa C_{max} . Dans une autre étude clinique, le vérapamil (comprimé à libération prolongée de 240 mg, une fois par jour) a multiplié par 2,7 l'ASC de la finérénone et par 2,2 sa C_{max} .

Il existe un risque d'augmentation du taux de potassium sérique, il est donc recommandé de surveiller le taux de potassium sérique, en particulier lors de l'instauration ou de toute modification de posologie de la finérénone ou de l'inhibiteur du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs faibles du CYP3A4

Les simulations pharmacocinétiques physiologiques laissent penser que la fluvoxamine (100 mg deux fois par jour) augmente l'ASC (1,6 fois) et la C_{max} (1,4 fois) de la finérénone.

Il existe un risque d'augmentation du taux de potassium sérique, qu'il est donc recommandé de surveiller, en particulier lors de l'instauration ou de toute modification de posologie de la finérénone ou de l'inhibiteur du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Certains médicaments augmentant le potassium sérique (voir rubrique 4.4)

Il est attendu que l'utilisation concomitante de Kerendia avec des suppléments de potassium et le triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole augmente le risque d'hyperkaliémie.

Une surveillance du potassium sérique est nécessaire.

Une interruption temporaire du traitement par Kerendia pendant le traitement par triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole peut être nécessaire.

Médicaments antihypertenseurs

Le risque d'hypotension augmente lors de l'utilisation concomitante de multiples autres médicaments antihypertenseurs. Chez ces patients, une surveillance de la pression artérielle est recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par finérénone (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la finérénone chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Kerendia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par la finérénone. Toute femme débutant une grossesse sous finérénone doit être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Il n'est pas établi si la finérénone/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la finérénone et de ses métabolites dans le lait. Les rats exposés par cette voie ont présenté des effets indésirables (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Kerendia en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme (voir rubrique 4.4).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de la finérénone sur la fertilité humaine.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une altération de la fertilité des femelles à des expositions considérées comme dépassant l'exposition maximale chez l'être humain, indiquant une faible pertinence clinique (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kerendia n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement par finérénone était l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir le paragraphe ci-dessous « Description de certains effets indésirables, *Hyperkaliémie* » et la rubrique 4.4.

Tableau des effets indésirables

La sécurité de la finérénone chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2 (DT2) a été évaluée dans 2 études pivots de phase III, FIDELIO-DKD (néphropathie diabétique) et FIGARO-DKD. Dans l'étude FIDELIO-DKD, 2 827 patients ont reçu la finérénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,2 ans. Dans l'étude FIGARO-DKD, 3 683 patients ont reçu la finérénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,9 ans.

Les effets indésirables observés sont répertoriés dans le tableau 3. Ils sont classés selon les classes de systèmes ou d'organes de la base de données MedDRA et par fréquence. Les effets indésirables sont regroupés en fonction de leur fréquence, par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes ou d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie	Hyponatrémie Hyperuricémie	
Affections vasculaires		Hypotension	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Investigations		Débit de filtration glomérulaire diminué	Hémoglobine diminuée

Description de certains effets indésirables

Hyperkaliémie

Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD des événements d'hyperkaliémie ont été rapportés chez 14,0 % des patients traités par finérénone contre 6,9 % des patients ayant reçu le placebo. Une augmentation de 0,17 mmol/L du taux de potassium sérique moyen, par rapport à l'inclusion, a été observée au cours du premier mois de traitement dans le groupe finérénone comparé au groupe placebo, qui s'est stabilisée par la suite. Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements d'hyperkaliémie étaient d'intensité légère à modérée et se sont ensuite résolus. Les événements graves d'hyperkaliémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe finérénone (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Des concentrations de potassium sérique $> 5,5$ mmol/L et $> 6,0$ mmol/L ont été rapportées chez 16,8 % et 3,3 % des patients traités par finérénone et chez 7,4 % et 1,2 % des patients ayant reçu le placebo, respectivement.

L'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1,7 % des patients traités par finérénone contre 0,6 % des patients du groupe placebo. Les hospitalisations pour hyperkaliémie dans le groupe finérénone étaient de 0,9 % contre 0,2 % dans le groupe placebo.

Pour des recommandations précises, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

Hypotension

Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hypotension ont été rapportés chez 4,6 % des patients traités par finérénone contre 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. Chez 3 patients ($< 0,1$ %), le traitement par finérénone a été arrêté définitivement en raison de l'hypotension. Les hospitalisations pour hypotension ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo ($< 0,1$ %).

Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements d'hypotension étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 2-4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne a diminué de 1-2 mm Hg au 1^{er} mois, restant stables par la suite.

Hyperuricémie

Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hyperuricémie ont été rapportés chez 5,1 % des patients traités par finérénone contre 3,9 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les événements observés étaient non graves et ils n'ont pas entraîné d'arrêt définitif du traitement chez les patients ayant reçu la finérénone. Une augmentation de

0,3 mg/dL du taux sérique moyen d'acide urique, par rapport à l'inclusion, a été observée dans le groupe finérénone comparé au groupe placebo jusqu'au 16^e mois, qui s'est ensuite atténuée au fil du temps. S'agissant des événements de goutte rapportés, aucune différence n'a été observée entre le groupe finérénone et le groupe placebo (3,0 %).

Débit de filtration glomérulaire (DFG) diminué

Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements de diminution du DFG ont été rapportés chez 5,3 % des patients traités par finérénone contre 4,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les événements de diminution du DFG ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont été identiques chez les patients ayant reçu la finérénone ou le placebo (0,2 %). Les hospitalisations pour diminution du DFG ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo (< 0,1 %). Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements de diminution du DFG étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. Les patients traités par finérénone ont présenté une baisse initiale du DFGe (2 mL/min/1,73 m² en moyenne) comparé au groupe placebo, qui s'est atténuée au fil du temps. Cette diminution semblait réversible pendant la poursuite du traitement.

Hémoglobine diminuée

Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, la finérénone était associée à une diminution absolue, corrigée par rapport au placebo, de 0,15 g/dL du taux moyen d'hémoglobine et de 0,5 % du taux moyen de l'hématocrite après 4 mois de traitement. Les anémies rapportées ont été comparables chez les patients traités par finérénone (6,5%) et ceux ayant reçu le placebo (6,1%). La fréquence des événements graves d'anémie était faible chez les patients ayant reçu la finérénone et chez ceux ayant reçu le placebo (0,5 %). Les modifications au niveau des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient transitoires et ont atteint des niveaux comparables à ceux observés dans le groupe ayant reçu le placebo après environ 24-32 mois.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La manifestation la plus probable d'un surdosage est l'hyperkaliémie. Un traitement standard doit être instauré en cas d'hyperkaliémie.

L'élimination efficace de la finérénone par hémodialyse est peu probable, sa fraction liée aux protéines plasmatiques étant proche de 90 %.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : diurétiques, antagonistes de l'aldostérone, Code ATC : C03DA05

Mécanisme d'action

La finérénone est un antagoniste sélectif non stéroïdien du récepteur aux minéralocorticoïdes (RM) qui est activé par l'aldostérone et le cortisol et qui régule la transcription de gènes. Sa liaison aux RM entraîne la formation d'un complexe récepteur-ligand spécifique qui bloque le recrutement des coactivateurs de transcription intervenant dans l'expression des médiateurs à activité pro-inflammatoire et pro-fibrotique.

Effets pharmacodynamiques

Dans FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo menées chez des patients adultes atteints de MRC et de DT2, la réduction relative corrigée par rapport au placebo du rapport albumine/créatinine urinaire (RAC) chez les patients randomisés dans le groupe finérénone était de 31 % et 32 %, respectivement, au 4ème mois et la réduction du RAC a persisté tout au long des deux études.

Dans ARTS-DN, une étude de phase IIb multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez des patients adultes atteints de MRC et de DT2, la réduction relative corrigée par rapport au placebo du RAC au jour 90 était de 25 % et 38 % chez les patients traités par finérénone 10 mg et 20 mg une fois par jour, respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

Une étude portant spécifiquement sur la mesure de l'intervalle QT chez 57 sujets sains a montré l'absence d'effet de la finérénone sur la repolarisation cardiaque. Aucun signe d'allongement de l'intervalle QT/QTc par la finérénone après administration d'une dose unique de 20 mg (thérapeutique) ou de 80 mg (suprathérapeutique) n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques

Les études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD ont comparé l'effet de la finérénone à celui d'un placebo sur les résultats rénaux et cardiovasculaires (CV) chez des patients adultes atteints de MRC et de DT2.

Les patients devaient recevoir le traitement standard, comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) à la dose maximale tolérée autorisée.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite de classes II à IV de la NYHA (« *New York Heart Association* ») ont été exclus en raison des recommandations de classe 1A applicables aux traitements par ARM.

Dans l'étude FIDELIO-DKD, les patients étaient éligibles s'ils présentaient des signes d'albuminurie persistante (de > 30 mg/g à 5 000 mg/g), un DFGe compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et un taux de potassium sérique ≤ 4,8 mmol/L, au moment de la sélection.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de délai de survenue du premier événement parmi les événements suivants : insuffisance rénale terminale (définie par le recours à la dialyse chronique ou la transplantation rénale ou par une baisse du DFGe à un taux < 15 mL/min/1,73 m² maintenu sur au moins 4 semaines), baisse durable du DFGe de 40 % ou plus par rapport à l'inclusion durant au moins 4 semaines ou décès d'origine rénale. Le principal critère d'évaluation secondaire était un critère composite de délai de survenue du premier événement parmi les événements suivants :

décès CV, infarctus du myocarde (IDM) non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Au total 5 674 patients ont été randomisés pour recevoir soit la finérénone (N = 2 833), soit le placebo (N = 2 841) et inclus dans les analyses. La durée de suivi médiane a été de 2,6 ans.

La posologie de la finérénone ou du placebo pouvait être ajustée à 10 mg ou 20 mg une fois par jour pendant la durée de l'étude, essentiellement sur la base de la concentration de potassium sérique. Au 24^{ème} mois, parmi les sujets traités par la finérénone, 67 % avaient reçu la dose de 20 mg une fois par jour, 30 % la dose de 10 mg une fois par jour et 3 % avaient interrompu le traitement.

Après la fin de l'étude, le statut vital de 99,7 % des patients avait été obtenu. La population étudiée était constituée à 63 % de personnes d'origine caucasienne, à 25 % d'origine asiatique et à 5 % d'origine afro-américaine. L'âge moyen à l'inclusion était de 66 ans et 70 % des patients étaient de sexe masculin. À l'inclusion, le DFGe moyen était de 44,3 mL/min/1,73 m², avec 55 % des patients présentant un DFGe < 45 mL/min/1,73 m², le RAC médian était de 852 mg/g et le taux moyen d'HbA1c était de 7,7 % ; 46 % des patients avaient des antécédents d'athérosclérose cardiovasculaire, 30 % des antécédents de coronaropathie et 8 % des antécédents d'insuffisance cardiaque, et la pression artérielle moyenne était de 138/76 mm Hg. L'ancienneté moyenne du DT2 à l'inclusion était de 16,6 ans, et des antécédents de rétinopathie et de neuropathie diabétiques étaient rapportés chez 47 % et 26 % des patients, respectivement.

À l'inclusion, la grande majorité des patients recevaient des IEC (34 %) ou des ARA II (66 %) et 97 % des patients recevaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques (insuline [64 %], biguanides [44 %], agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 [GLP1] [7 %], inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 [SGLT2] [5 %]). Les autres médicaments les plus fréquemment pris à l'inclusion étaient les statines (74 %) et les inhibiteurs calciques (63 %).

Une différence statistiquement significative en faveur de la finérénone a été démontrée pour le critère composite d'évaluation principal et le principal critère composite d'évaluation secondaire (voir figure 1/tableau 4 ci-dessous). L'effet thérapeutique pour le critère d'évaluation principal et le principal critère d'évaluation secondaire était généralement concordant entre les sous-groupes, y compris les sous-groupes de région, de DFGe, de RAC, de pression artérielle systolique (PAS) et de taux d'HbA1c à l'inclusion.

Dans l'étude FIGARO-DKD, les patients étaient éligibles s'ils présentaient des signes d'albuminurie persistante, avec un RAC compris entre ≥ 30 mg/g et < 300 mg/g et un DFGe compris entre 25 et 90 mL/min/1,73 m², ou un RAC ≥ 300 mg/g et un DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m², au moment de la sélection. Les patients devaient présenter un taux de potassium sérique $\leq 4,8$ mmol/L au moment de la sélection.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de délai de survenue du premier événement parmi les événements suivants : décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation secondaire était un critère composite de délai de survenue des événements suivants : insuffisance rénale terminale, baisse durable du DFGe de 40 % ou plus par rapport à l'inclusion durant au moins 4 semaines ou décès d'origine rénale.

Au total, 7 352 patients ont été randomisés pour recevoir soit la finérénone (N = 3 686), soit le placebo (N = 3 666) et inclus dans les analyses. La durée de suivi médiane a été de 3,4 ans. La posologie de la finérénone ou du placebo pouvait être ajustée à 10 mg ou 20 mg une fois par jour pendant la durée de l'étude, essentiellement sur la base de la concentration de potassium sérique. Au 24^{ème} mois, parmi les sujets traités par la finérénone, 82 % avaient reçu la dose de 20 mg une fois par jour, 15 % la dose de 10 mg une fois par jour et 3 % avaient interrompu le traitement. Après la fin de l'étude, le statut vital de 99,8 % des patients avait été obtenu. La population étudiée était constituée à 72 % de personnes d'origine caucasienne, à 20 % d'origine asiatique et à 4 % d'origine afro-américaine. L'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans et 69 % des patients étaient de sexe masculin. À l'inclusion, le DFGe moyen était de 67,8 mL/min/1,73 m², avec 62 % des patients présentant un DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² ; le RAC médian était de 308 mg/g et le taux moyen d'HbA1c était de 7,7 % ; 45 % des patients avaient des antécédents d'athérosclérose cardiovasculaire, 8 % des antécédents d'insuffisance cardiaque, et la pression artérielle moyenne était de 136/77 mm Hg. L'ancienneté moyenne du DT2 à l'inclusion était

de 14,5 ans et des antécédents de rétinopathie et de neuropathie diabétiques ont été rapportés chez 31 % et 28 % des patients, respectivement. À l'inclusion, la grande majorité des patients recevaient des IEC (43 %) ou des ARA II (57 %) et 98 % des patients recevaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques (insuline [54 %], biguanides [69 %], agonistes des récepteurs GLP1 [7 %], inhibiteurs de SGLT2 [8 %]). Les autres médicaments les plus fréquemment pris à l'inclusion étaient les statines (71 %).

Une différence statistiquement significative en faveur de la finérénone a été démontrée pour le critère composite d'évaluation principal cardiovasculaire (voir figure 2/tableau 5 ci-dessous). L'effet thérapeutique pour le critère d'évaluation principal était concordant entre les sous-groupes, y compris les sous-groupes de région, de DFGe, de RAC, de PAS et de taux d'HbA1c à l'inclusion.

S'agissant des résultats du critère composite d'évaluation secondaire d'insuffisance rénale terminale, de baisse durable du DFGe de 40 % ou plus ou de décès d'origine rénale, un taux d'incidence plus faible a été observé dans le groupe finérénone par rapport au placebo, cependant, cette différence n'a pas atteint un niveau statistiquement significatif (voir le tableau 5 ci-dessous). L'effet thérapeutique pour le critère d'évaluation secondaire rénal était concordant entre les sous-groupes de DFGe à l'inclusion, mais pour le sous-groupe de patients avec un RAC < 300 mg/g le HR était de 1,16 (IC à 95% 0,91 ; 1,47) et pour le sous-groupe de patients avec un RAC ≥ 300 mg/mg le HR était de 0,74 (IC à 95% 0,62 ; 0,90).

Les critères additionnels d'évaluation secondaires pré-spécifiés de délai de survenue des événements sont inclus dans le tableau 5.

Tableau 4 : Analyse des critères composites (et de leurs différents composants) d'évaluation principal et secondaires de délai de survenue des événements dans l'étude de phase III FIDELIO-DKD

	Kerendia* (N = 2 833)		Placebo (N = 2 841)		Effet thérapeutique HR (IC à 95 %)
	N (%)	Événements/ 100 PA	N (%)	Événements/ 100 PA	
Critère composite d'évaluation principal rénal et ses composants					
Critère composite d'insuffisance rénale terminale, baisse durable du DFGe \geq 40 % ou décès d'origine rénale	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73 ; 0,93) p = 0,0014
Insuffisance rénale terminale	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72 ; 1,05)
Baisse durable du DFGe \geq 40 %	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72 ; 0,92)
Décès d'origine rénale	2 (< 0,1)	-	2 (< 0,1)	-	-
Principal critère composite d'évaluation secondaire CV et ses composants					
Critère composite de décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75 ; 0,99) p = 0,0339
Décès CV	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68 ; 1,08)
IDM non fatal	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58 ; 1,09)
AVC non fatal	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76 ; 1,38)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68 ; 1,08)
Critères d'efficacité secondaires					
Mortalité toutes causes confondues	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75 ; 1,07)**
Hospitalisation toutes causes confondues	1 263 (44,6)	22,56	1 321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88 ; 1,02)**
Critère composite d'insuffisance rénale terminale, baisse durable du DFGe \geq 57 % ou décès d'origine rénale	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65 ; 0,90)**

* Traitement par 10 ou 20 mg une fois par jour en plus du traitement par IEC ou ARA II à doses maximales tolérées, conformément à leur RCP.

** p = non statistiquement significatif après ajustement pour la multiplicité.

IC : intervalle de confiance

HR : hazard ratio

PA : patient-année

Figure 1 : Délai de survenue du premier événement d'insuffisance rénale terminale, de baisse durable du DFGe ≥ 40 % par rapport à l'inclusion ou de décès d'origine rénale dans l'étude FIDELIO-DKD

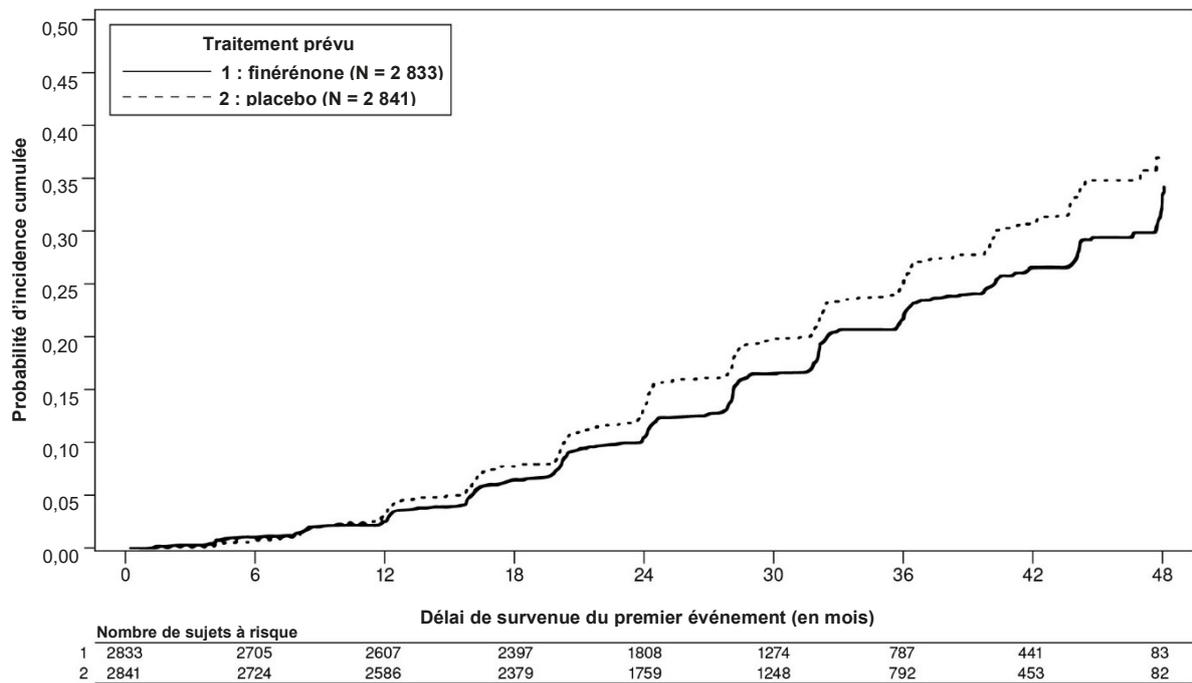


Tableau 5 : Analyse des critères composites (et de leurs différents composants) d'évaluation principal et secondaires de délai de survenue des événements dans l'étude de phase III FIGARO-DKD

	Kerendia* (N = 3 686)		Placebo (N = 3 666)		Effet thérapeutique HR (IC à 95 %)
	N (%)	Événements/ 100 PA	N (%)	Événements/ 100 PA	
Critère composite d'évaluation principal CV et ses composants					
Critère composite de décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76 ; 0,98) p = 0,0264
Décès CV	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74 ; 1,09)
IDM non fatal	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76 ; 1,31)
AVC non fatal	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74 ; 1,26)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56 ; 0,90)
Critère composite d'évaluation secondaire rénal et ses composants					
Critère composite d'insuffisance rénale terminale, baisse durable du DFG _e ≥ 40 % ou décès d'origine rénale	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76 ; 1,01) p = 0,0689**
Insuffisance rénale terminale	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49 ; 1,05)
Baisse durable du DFG _e ≥ 40 %	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75 ; > 1,00)
Décès d'origine rénale	0	-	2 (< 0,1)	-	-
Critères d'efficacité secondaires					
Mortalité toutes causes confondues	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77 ; 1,04)**
Hospitalisation toutes causes confondues	1 573 (42,7)	16,91	1 605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90 ; 1,04)**
Critère composite d'insuffisance rénale terminale, baisse durable du DFG _e ≥ 57 % ou décès d'origine rénale	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60 ; 0,99)**

* Traitement par 10 ou 20 mg une fois par jour en plus du traitement par IEC ou ARA II à doses maximales tolérées, conformément à leur RCP.

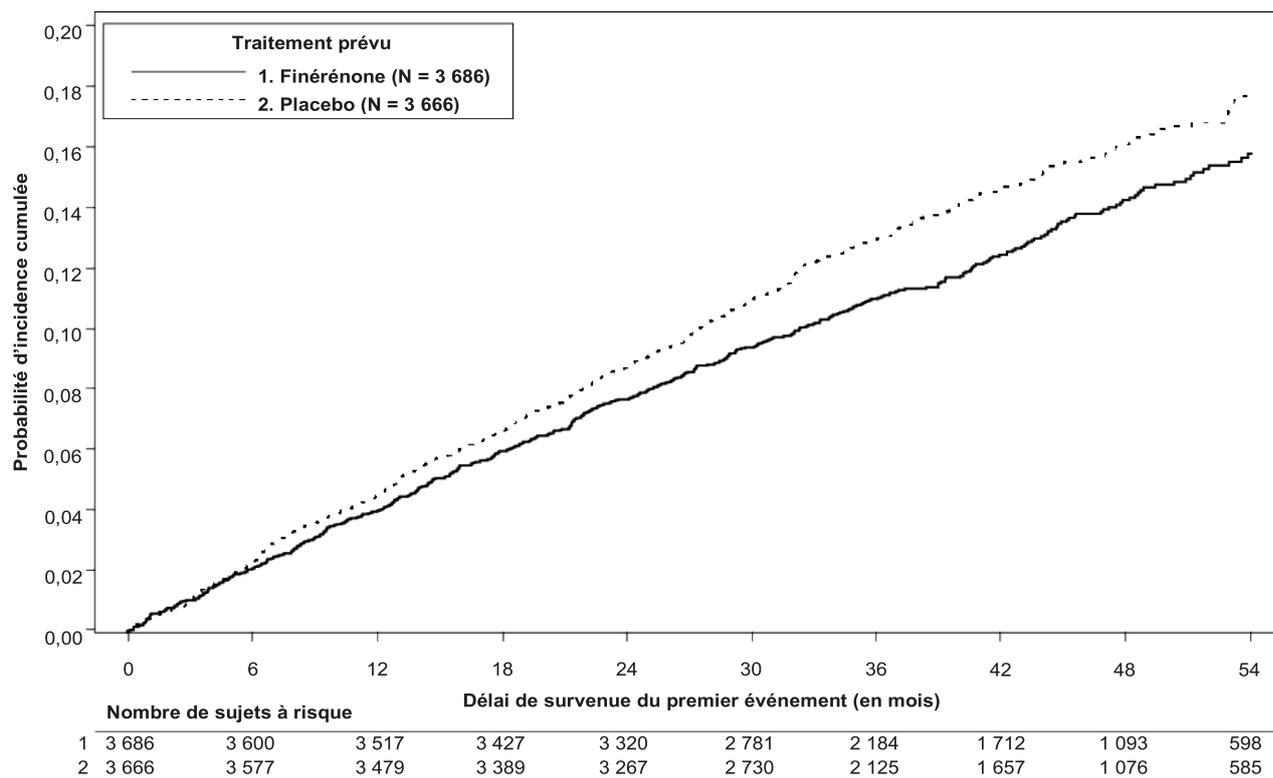
** non statistiquement significatif après ajustement pour la multiplicité

IC : intervalle de confiance

HR : hazard ratio

PA : patient-année

Figure 2 : Délai de survenue du premier événement de décès CV, d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC non fatal ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude FIGARO-DKD



Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kerendia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie rénale chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La finérénone est presque entièrement absorbée après administration par voie orale. L'absorption est rapide, avec des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) obtenues entre 0,5 et 1,25 heures après la prise du comprimé à jeun. La biodisponibilité absolue de la finérénone est de 43,5 % en raison d'un métabolisme au premier passage dans la paroi intestinale et le foie. La finérénone est un substrat du transporteur d'efflux glycoprotéine P *in vitro*, ce qui n'est cependant pas jugé pertinent pour son absorption *in vivo* compte tenu de la forte perméabilité de la finérénone.

Effet des aliments

La prise avec des aliments à forte teneur en graisses et hautement caloriques a augmenté l'ASC de la finérénone de 21 %, a réduit sa C_{max} de 19 % et a prolongé le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} à 2,5 heures. Ces résultats n'étant pas jugés pertinents sur le plan clinique, la finérénone peut être prise avec ou sans aliments.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) de la finérénone est de 52,6 L. La liaison aux protéines plasmatiques humaines de la finérénone *in vitro* est de 91,7 %, l'albumine sérique étant la protéine de liaison principale.

Biotransformation

Environ 90 % du métabolisme de la finérénone fait intervenir le CYP3A4 et 10 % le CYP2C8. Quatre métabolites majeurs ont été retrouvés dans le plasma. Tous les métabolites sont inactifs sur le plan pharmacologique.

Élimination

L'élimination de la finérénone du plasma est rapide, avec une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) d'environ 2 à 3 heures. La clairance de la circulation systémique de la finérénone est d'environ 25 L/h. Environ 80 % de la dose administrée ont été excrétés dans les urines et environ 20 % dans les selles. L'excrétion était presque exclusivement sous la forme de métabolites, l'excrétion de la finérénone sous la forme inchangée représentant quant à elle une voie mineure (< 1 % de la dose dans les urines en raison de la filtration glomérulaire, < 0,2 % dans les selles).

Linéarité

La pharmacocinétique de la finérénone est linéaire dans la fourchette thérapeutique étudiée de 1,25 à 80 mg en comprimés à dose unique.

Populations particulières

Patients âgés

Parmi les 2 827 patients qui ont reçu de la finérénone dans l'étude FIDELIO-DKD, 58 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 15 % de 75 ans ou plus. Parmi les 3 683 patients qui ont reçu de la finérénone dans l'étude FIGARO-DKD, 52 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 13 % de 75 ans ou plus.

Dans les deux études, aucune différence globale n'a été observée en matière de sécurité ou d'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes.

Dans une étude de phase I (N = 48), les volontaires sains âgés (≥ 65 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de finérénone plus élevées que les volontaires sains plus jeunes (≤ 45 ans), avec des valeurs moyennes d'ASC et de C_{\max} supérieures de 34 % et 51 % chez les patients âgés (voir rubrique 4.2). Les analyses de pharmacocinétique de population n'ont pas identifié l'âge comme étant une covariable pour l'ASC ou la C_{\max} de la finérénone.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CL_{CR}] de 60 à < 90 mL/min) n'a eu aucune influence sur l'ASC et la C_{\max} de la finérénone.

Par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale ($CL_{CR} \geq 90$ mL/min), l'effet d'une insuffisance rénale modérée (CL_{CR} de 30 à < 60 mL/min) ou sévère ($CL_{CR} < 30$ mL/min) sur l'ASC de la finérénone était comparable, avec des augmentations de l'ordre de 34-36 %. L'insuffisance rénale modérée ou sévère n'a eu aucun effet sur la C_{\max} (voir rubrique 4.2).

Compte tenu de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, la finérénone n'est probablement pas dialysable.

Insuffisance hépatique

Aucune modification de l'exposition à la finérénone n'a été observée chez les patients présentant une cirrhose avec une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant une cirrhose avec une insuffisance hépatique modérée, les ASC de la finérénone totale et non liée ont augmenté de 38 % et 55 %, respectivement, alors qu'aucune modification de la C_{\max} n'a été observée par rapport aux sujets sains témoins (voir rubrique 4.2).

Il n'existe pas de données sur les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Poids corporel

Les analyses de pharmacocinétique de population ont identifié le poids corporel comme étant une covariable pour la C_{\max} de la finérénone. Selon les estimations, la C_{\max} d'un sujet pesant 50 kg est supérieure de 38 % à 51 % par rapport à un sujet de 100 kg. Une adaptation de la dose en fonction du poids corporel n'est pas justifiée (voir rubrique 4.2).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Concernant le RAC, la relation concentration-effet dans le temps a été caractérisée au moyen d'un modèle à effet maximal indiquant une saturation aux fortes expositions. Le temps prédit par le modèle pour atteindre le plein effet thérapeutique (99 %) à l'état d'équilibre sur le RAC était de 138 jours. La demi-vie pharmacocinétique (PK) était de 2-3 heures et l'état d'équilibre PK a été atteint au bout de 2 jours, ce qui laisse supposer un effet indirect et retardé sur les réponses pharmacodynamiques.

Études cliniques avec interactions médicamenteuses non pertinentes

L'utilisation concomitante de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP2C8, a multiplié par 1,1 l'ASC moyenne de la finérénone et par 1,2 sa C_{\max} moyenne. Ce résultat n'est pas jugé pertinent sur le plan clinique.

Le traitement préalable et concomitant par l'oméprazole (40 mg une fois par jour), un inhibiteur de la pompe à protons, n'a eu aucun effet sur l'ASC moyenne et la C_{\max} moyenne de la finérénone.

L'utilisation concomitante de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium (70 mVal), des antiacides, n'a eu aucun effet sur l'ASC moyenne de la finérénone et a réduit sa C_{max} moyenne de 19 %. Ce résultat n'est pas jugé pertinent sur le plan clinique.

In vivo, un schéma à doses multiples de 20 mg de finérénone administrés une fois par jour pendant 10 jours n'a eu aucun effet pertinent sur l'ASC du midazolam, un substrat test du CYP3A4. Une inhibition ou une induction cliniquement pertinente du CYP3A4 par la finérénone peut donc être exclue.

Une dose unique de 20 mg de finérénone n'a pas non plus eu d'effet cliniquement pertinent sur l'ASC et la C_{max} du répaglinide, un substrat test du CYP2C8. Par conséquent, la finérénone n'inhibe pas le CYP2C8.

L'absence d'interactions pharmacocinétiques réciproques entre la finérénone et la warfarine (substrat du CYP2C9) et entre la finérénone et la digoxine (substrat de la P-gp) a été démontrée.

L'administration de doses multiples de 40 mg de finérénone une fois par jour n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine (substrat de la protéine de résistance du cancer du sein [BCRP] et des polypeptides de transport des anions organiques [OATP]).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique, toxicologie en administrations répétées, génotoxicité, phototoxicité, cancérogénèse, et de fertilité masculine et féminine, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité à doses répétées

Chez le chien, une diminution du poids et de la taille de la prostate a été observée à une $ASC_{non\ liée}$ environ 10 à 60 fois supérieure à celle mesurée chez l'homme. La dose n'ayant entraîné aucun effet permet d'établir une marge de sécurité d'environ 2.

Potentiel cancérogène

Dans des études de cancérogénicité de 2 ans, la finérénone n'a montré aucun potentiel cancérogène chez les rats mâles et femelles ni chez les souris femelles. Chez les souris mâles, la finérénone a entraîné une augmentation des tumeurs à cellules de Leydig à des doses correspondant à 26 fois l' $ASC_{non\ liée}$ chez l'homme. Une dose correspondant à 17 fois l' $ASC_{non\ liée}$ chez l'homme n'a provoqué la formation d'aucune tumeur. Compte tenu de la propension connue des rongeurs à développer ce type de tumeur et du mécanisme pharmacologique aux doses suprathérapeutiques, ainsi que des marges de sécurité adéquates, l'augmentation du nombre de tumeurs à cellules de Leydig chez la souris mâle n'est pas cliniquement pertinente.

Toxicité pour le développement

Dans l'étude de toxicité embryofœtale effectuée sur le rat, la finérénone a entraîné une baisse du poids placentaire et des signes de toxicité fœtale, notamment une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification à la dose maternotoxique de 10 mg/kg/jour, correspondant à une $ASC_{non\ liée}$ 19 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. À 30 mg/kg/jour, l'incidence des altérations viscérales et squelettiques a augmenté (léger œdème, raccourcissement du cordon ombilical, léger agrandissement des fontanelles), et un fœtus présentait des malformations complexes, dont une rare (double arc aortique) à une $ASC_{non\ liée}$ environ 25 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. Les doses n'ayant entraîné aucun résultat pertinent (dose faible chez le rat, dose élevée chez le lapin) ont permis d'établir des marges de sécurité correspondant à 10 à 13 fois l' $ASC_{non\ liée}$. Les résultats obtenus chez le rat n'engendrent donc pas de préoccupation majeure concernant un éventuel danger pour le fœtus.

Au cours d'une étude de toxicité sur le développement pré- et postnatal durant laquelle des rates ont été exposées pendant la gestation et l'allaitement, une augmentation de la mortalité des petits et d'autres effets indésirables (diminution du poids des petits, retard de déploiement du pavillon auriculaire) ont été observés à une ASC_{non liée} environ 4 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. Par ailleurs, la descendance montrait une légère augmentation de l'activité locomotrice, mais aucun autre changement neurocomportemental à une ASC_{non liée} environ 4 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. Les doses n'ayant entraîné aucun résultat pertinent ont permis d'établir une marge de sécurité d'environ 2 pour l'ASC_{non liée}. L'augmentation de l'activité locomotrice chez la descendance peut indiquer un risque pour le fœtus. Par ailleurs, en raison des résultats observés chez les petits, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons nourris au lait maternel ne peut être exclu.

Fertilité des femelles

La finérénone a entraîné une baisse de la fertilité chez les femelles (diminution du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation) ainsi que des signes de toxicité embryonnaire précoce (augmentation des pertes post-implantation et réduction du nombre de fœtus viables) à une ASC_{non liée} environ 21 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. En outre, une baisse du poids des ovaires a été observée à une ASC_{non liée} environ 17 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité des femelles et sur le développement embryonnaire précoce n'a été observé à une ASC_{non liée} 10 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. Par conséquent, les résultats observés chez les rates ont peu de pertinence clinique (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Hypromellose 2910
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Laurilsulfate de sodium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose 2910
Dioxyde de titane
Talc

Kerendia 10 mg comprimés pelliculés
Oxyde de fer rouge (E 172)

Kerendia 20 mg comprimés pelliculés
Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes calendaires transparentes en PVC/PVDC/aluminium contenant 14 comprimés pelliculés.
Présentations de 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes prédécoupées unitaires transparentes en PVC/PVDC/aluminium contenant
10 × 1 comprimés pelliculés. Présentation de 100 × 1 comprimés pelliculés.

Flacon blanc opaque en PEHD avec bouchon à vis blanc opaque en polypropylène avec sécurité enfant
et insert d'étanchéité. Présentation de 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Kerendia 10 mg comprimés pelliculés

EU/1/21/1616/001-005

Kerendia 20 mg comprimés pelliculés

EU/1/21/1616/006-010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 février 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

