

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{PR}KERENDIA®

Comprimés de finérénone

Comprimés à 10 mg et 20 mg de finérénone à prendre par voie orale

Antagoniste de l'aldostérone

Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
www.bayer.ca

Date de l'autorisation initiale :
14 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258231

© 2022, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
1 INDICATIONS.....	3
1.1 Enfants	3
1.2 Personnes âgées	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
4.1 Considérations posologiques	3
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	13
8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.1 Interactions médicamenteuses graves	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3 Interactions médicament-comportement	15
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliment	17
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale.....	17
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	17
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1 Mode d'action	18
10.2 Pharmacodynamie	18
10.3 Pharmacocinétique	19
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	21
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
14 ÉTUDES CLINIQUES	23
14.1 Études cliniques par indication	23
15 MICROBIOLOGIE.....	32
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KERENDIA (finérénone) est indiqué comme traitement d'appoint au traitement standard chez les adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2 pour réduire le risque :

- d'insuffisance rénale terminale et de réduction soutenue du taux de filtration glomérulaire estimé
- de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données, il n'y a pas d'indication autorisée chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données probantes provenant des études cliniques semblent indiquer que l'utilisation chez les personnes âgées n'est pas associée à des différences d'innocuité et d'efficacité significatives. On ne peut toutefois exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains individus âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

KERENDIA est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un de ses ingrédients, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)
- qui reçoivent un traitement systémique concomitant par des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, clarithromycine, télichromycine et néfazodone) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- qui souffrent de la maladie d'Addison.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut mesurer la kaliémie et le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) pour déterminer s'il convient d'instaurer le traitement par KERENDIA et pour déterminer la dose initiale de KERENDIA.
- Les patients doivent avoir reçu un traitement standard adéquat avant l'instauration du traitement par KERENDIA.
- Il faut mesurer de nouveau la kaliémie et le TFGe 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par KERENDIA ou l'augmentation de la dose de KERENDIA pour déterminer s'il convient de poursuivre le traitement par KERENDIA ou d'en ajuster la dose (voir [Tableau 1](#)). Il

faut mesurer la kaliémie périodiquement et au besoin, selon les caractéristiques et la kaliémie du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Avant l'administration de KERENDIA, la possibilité de grossesse doit être éliminée et l'allaitement doit être abandonné (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- Le schéma posologique peut devoir être modifié chez les patients suivants (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) :
 - insuffisants rénaux
 - insuffisants hépatiques
 - patients qui prennent d'autres médicaments.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Instauration du traitement

On recommande d'instaurer le traitement par KERENDIA quand la kaliémie est $\leq 4,8$ mmol/L. Pour en savoir davantage sur la surveillance de la kaliémie, voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Poursuite du traitement](#).

Si la kaliémie est $> 4,8$ à $5,0$ mmol/L, on peut envisager l'instauration du traitement par KERENDIA et la mesurer de nouveau dans les 4 semaines suivantes, selon les caractéristiques et la kaliémie du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'instauration du traitement par KERENDIA n'est pas recommandée chez les patients dont la kaliémie est de plus de $5,0$ mmol/L (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il faut mesurer le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) pour déterminer la dose initiale. La dose initiale de KERENDIA est comme suit :

- 10 mg une fois par jour si le TFGe est de 25 à moins de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
- 20 mg une fois par jour si le TFGe est de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou plus.

Faute d'expérience clinique suffisante, le traitement par KERENDIA n'est pas recommandé quand le TFGe est de moins de $25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Poursuite du traitement

Quatre semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par KERENDIA ou après l'augmentation de la dose de KERENDIA, il faut mesurer de nouveau la kaliémie et le TFGe. Le [Tableau 1](#) explique comment procéder pour la poursuite du traitement par KERENDIA et l'ajustement de la dose. Par la suite, il faut mesurer la kaliémie périodiquement et au besoin, selon les caractéristiques et la kaliémie du patient. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Tableau 1 – Poursuite du traitement par KERENDIA et ajustement de la dose

Kaliémie (mmol/L)	Dose de KERENDIA (après 4 semaines et par la suite)
≤ 4,8	Maintenir la dose à 20 mg une fois par jour. Chez les patients recevant 10 mg une fois par jour, porter la dose à 20 mg une fois par jour si le TFGe n'a pas baissé de plus de 30 % par rapport à la mesure précédente.
> 4,8 à 5,5	Maintenir la dose.
> 5,5	Interrompre le traitement par KERENDIA. Reprendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour si la kaliémie est ≤ 5,0 mmol/L.

Insuffisance rénale

Instauration du traitement par KERENDIA

Chez les patients dont le TFGe est ≥ 25 à < 60 mL/min/1,73 m², la dose initiale de KERENDIA est de 10 mg une fois par jour (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Instauration du traitement](#)).

On n'a pas assez de données pour faire des recommandations posologiques sur l'instauration du traitement par KERENDIA chez les patients dont le TFGe est de moins de 25 mL/min/1,73 m² (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Poursuite du traitement par KERENDIA

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, poursuivre le traitement par KERENDIA et ajuster la dose en fonction de la kaliémie. Mesurer le TFGe 4 semaines après l'instauration du traitement pour déterminer si la dose doit être augmentée (voir [Tableau 1](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Poursuite du traitement](#)).

Faute d'expérience clinique suffisante, il faut abandonner le traitement par KERENDIA chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (TFGe < 15 mL/min/1,73 m²) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) ne doivent pas être traités par KERENDIA, car on a peu d'expérience chez eux, et les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ont été exclus des études cliniques de phase III (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), envisager une surveillance plus étroite de la kaliémie et adapter la surveillance aux caractéristiques des patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Prise de médicaments concomitants

Chez les patients traités par KERENDIA qui prennent aussi des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des suppléments de potassium, le triméthoprime ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, envisager une surveillance plus étroite de la kaliémie et adapter la surveillance aux caractéristiques des patients, et s'appuyer sur le [Tableau 1](#) pour prendre les décisions concernant le traitement par KERENDIA. Pendant la prise de triméthoprime ou de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, il

pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par KERENDIA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

Un comprimé par jour par voie orale, vers la même heure chaque jour.

Les comprimés peuvent être pris avec un verre d'eau, avec des aliments ou non (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les patients traités par KERENDIA ne doivent pas manger de pamplemousse ou boire du jus de pamplemousse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les patients incapables d'avaler des comprimés peuvent écraser les comprimés KERENDIA et les mélanger avec de l'eau ou des aliments mous, comme de la compote de pommes, immédiatement avant de les prendre par voie orale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Renseignements sur les excipients

Lactose

Les patients qui présentent une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose, troubles héréditaires rares, ne doivent pas prendre KERENDIA.

Sodium

Comme le comprimé KERENDIA contient moins de 25 mg de sodium, teneur considérée comme faible, il convient aux personnes qui suivent un régime pauvre en sodium.

4.5 Dose omise

Si le patient a oublié de prendre une dose, il doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte, mais le même jour seulement. Sinon, il doit sauter cette dose et prendre la suivante comme prévu. Si le patient a oublié de prendre un comprimé, il ne doit pas compenser en prenant deux comprimés.

Il ne faut pas dépasser une dose quotidienne de KERENDIA de 20 mg.

5 SURDOSAGE

On n'a pas signalé d'effets indésirables associés à la prise d'une dose excessive de finérénone chez l'humain. On croit que l'hyperkaliémie est l'effet le plus probable du surdosage. En cas d'hyperkaliémie, il faut amorcer le traitement habituel.

La finérénone est peu susceptible d'être efficacement éliminée par l'hémodialyse, car la fraction liée aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ concentrations/teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg et 20 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (comprimé pelliculé à 20 mg), oxyde de fer rouge (comprimé pelliculé à 10 mg), stéarate de magnésium, talc

Les comprimés pelliculés oblongs KERENDIA sont soit roses (10 mg), soit jaune pâle (20 mg), et portent les inscriptions « 10 » ou « 20 » d'un côté et « FI » de l'autre. Ils sont présentés en flacons de 90 comprimés et en plaquettes alvéolées de 28 ou 98 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Utilisation concomitante de substances (médicaments ou pamplemousse) qui modifient l'exposition à la finérénone

Inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4

On s'attend à ce que la prise concomitante de KERENDIA et d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (p. ex. amiodarone, fluvoxamine) ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. érythromycine, vérapamil) accroisse l'exposition à la finérénone (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Envisager une surveillance plus étroite de la kaliémie, surtout au moment de l'instauration du traitement par KERENDIA ou de la modification de la dose de KERENDIA ou d'un inhibiteur du CYP3A4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4

Il faut éviter l'utilisation concomitante de KERENDIA et d'inducteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. éfavirenz, phénobarbital) ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis commun), car on s'attend à ce que ces médicaments réduisent beaucoup la concentration plasmatique de finérénone et, partant, l'effet thérapeutique de celle-ci (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). On doit choisir un produit médicamenteux concomitant différent qui n'est pas un inducteur ou est un inducteur faible du CYP3A4.

Pamplemousse

La consommation concomitante de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est à éviter, car on s'attend à ce qu'elle accroisse la concentration plasmatique de finérénone (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés, ayant été exclus des études de phase III. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ne doivent pas

être traités par KERENDIA, car on s'attend à ce que l'exposition à la finérénone soit significativement plus élevée chez eux (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), il faut envisager une surveillance plus étroite de la kaliémie et adapter la surveillance aux caractéristiques des patients, car l'exposition à la finérénone est plus élevée chez eux (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Hyperkaliémie et TFGe

Une hyperkaliémie (kaliémie > 5,5 mmol/L) peut survenir chez les patients atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2, et peut être aggravée par le traitement (p. ex. par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine [ARA] ou un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes [ARM]). KERENDIA peut causer une hyperkaliémie (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Hyperkaliémie](#)).

Le risque d'hyperkaliémie est plus élevé chez certains patients. Les facteurs de risque comprennent faible TFGe, kaliémie relativement élevée et épisodes antérieurs d'hyperkaliémie. Il faut envisager une surveillance plus étroite chez ces patients.

L'hyperkaliémie peut, dans de rares cas, entraîner des arythmies graves et parfois mortelles, mais il n'y en a pas eu au cours des études de phase III sur KERENDIA.

L'instauration du traitement par KERENDIA n'est pas recommandée quand la kaliémie est supérieure à 5,0 mmol/L. Si la kaliémie est > 4,8 à 5,0 mmol/L, on peut envisager l'instauration du traitement par KERENDIA et la mesurer de nouveau dans les 4 semaines suivantes, selon les caractéristiques et la kaliémie du patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le traitement par KERENDIA doit être interrompu quand la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/L. Il faut se conformer aux lignes directrices locales pour la prise en charge de l'hyperkaliémie. Le traitement par KERENDIA peut être repris, à la dose de 10 mg une fois par jour, quand la kaliémie est de 5,0 mmol/L ou moins (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le TFGe peut baisser dans les 4 semaines suivant l'instauration du traitement par KERENDIA, et se stabiliser par la suite.

Mesurer de nouveau la kaliémie et le TFGe chez tous les patients 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par KERENDIA ou l'augmentation de la dose de KERENDIA. Par la suite, mesurer la kaliémie périodiquement et au besoin, selon les caractéristiques et la kaliémie du patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Médicaments concomitants

Le risque d'hyperkaliémie peut être accru par la prise concomitante de médicaments qui pourraient accroître la kaliémie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Le traitement concomitant par d'autres ARM et par des diurétiques d'épargne potassique était défendu pendant les études de phase III en raison du risque d'hyperkaliémie.

La prise concomitante de KERENDIA et des médicaments suivants est à éviter :

- diurétiques d'épargne potassique (p. ex. amiloride, triamtérène)

- autres antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) (p. ex. éplérénone, spironolactone).

Utiliser KERENDIA avec prudence et surveiller la kaliémie chez un patient qui prend aussi les médicaments suivants :

- suppléments de potassium
- triméthoprime ou association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Un arrêt temporaire du traitement par KERENDIA peut être nécessaire.

Fonction rénale

Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la baisse de la fonction rénale. Il faut au besoin effectuer une surveillance continue de la fonction rénale, conformément à la pratique courante (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Faute d'expérience clinique suffisante, l'instauration du traitement par KERENDIA n'est pas recommandée quand le TFGe est de moins de 25 mL/min/1,73 m² (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les patients dont le TFGe a baissé à moins de 25 mL/min/1,73 m², il faut faire preuve de prudence pour la poursuite du traitement par KERENDIA en fonction de la kaliémie. Faute d'expérience clinique suffisante, il faut abandonner le traitement chez les patients qui ont atteint le stade de l'insuffisance rénale terminale (TFGe < 15 mL/min/1,73 m²) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

On a constaté qu'il y avait un plus grand risque de réduction du taux de filtration glomérulaire chez les patients traités par KERENDIA que chez ceux recevant un placebo.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

Il n'y a pas de données sur l'effet de KERENDIA sur la fertilité chez l'humain. Les études sur l'administration de la finérénone chez des animaux n'ont pas mis en évidence de risque d'altération de la fertilité des mâles. Selon les études sur l'administration de la finérénone chez des animaux, la fertilité des femelles est altérée à des taux d'exposition jugés supérieurs (environ 20 fois plus élevés) à l'exposition maximale chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Risque tératogène

Les données sur l'animal ont montré qu'il y avait une toxicité pour le développement pré- et postnatal à des taux d'exposition environ 4 fois plus élevés que ceux prévus chez l'humain. Une tératogénicité a été observée à des taux d'exposition environ 25 fois plus élevés que ceux prévus chez l'humain. Un transfert placentaire de la finérénone et/ou de ses métabolites a été mis en évidence chez des rates gravides. On ne connaît pas la pertinence de ces données chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). KERENDIA ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation minutieuse des avantages pour la mère et des risques pour le fœtus. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par KERENDIA, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir [7.1 Populations particulières](#)).

Femmes en âge de procréer/contraception

La prise de KERENDIA pendant la grossesse peut avoir des effets embryofœtaux néfastes. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par KERENDIA (voir [7.1 Populations particulières](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de KERENDIA pendant la grossesse. Les femmes ne pouvaient participer aux études de phase III si elles étaient enceintes ou étaient retirées de ces études si elles tombaient enceintes. Les études sur l'animal ont montré qu'il y avait une toxicité pour le développement embryofœtal à des taux d'exposition de 19 à 25 fois l'exposition maximale chez l'humain. Au cours de l'étude de toxicité pour le développement pré- et postnatal, une exposition maternelle à KERENDIA correspondant à environ 4 fois l'exposition prévue chez l'humain a accru la mortalité périnatale et l'activité locomotrice chez les petits, ce qui pourrait avoir été causé par l'exposition pendant la gestation (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

KERENDIA ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation minutieuse des avantages pour la mère et des risques pour le fœtus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si la finérénone ou ses métabolites passent dans le lait maternel humain. La prudence s'impose, car de nombreux médicaments peuvent passer dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques et toxicologiques obtenues chez l'animal ont montré que la finérénone et ses métabolites passaient dans le lait. Des effets indésirables ont été observés chez les rats exposés pendant l'allaitement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). On ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque pour le nourrisson (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit d'abandonner ou d'interrompre le traitement par KERENDIA, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des bienfaits du traitement pour la femme.

7.1.3 Enfants

Faute de données, il n'y a pas d'indication autorisée chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 6 510 patients qui ont reçu KERENDIA au cours des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, 40,4 % avaient entre 65 et 74 ans et 14,2 % avaient 75 ans et plus. Bien que les données probantes provenant des études cliniques n'aient pas fait ressortir de différences d'efficacité significatives entre les patients âgés (> 65 ans) et les patients plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains individus âgés (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de KERENDIA chez les patients atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2 a été évaluée au cours des études pivots de phase III FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Au cours de l'étude FIDELIO-DKD, 2 833 patients ont reçu KERENDIA (10 ou 20 mg 1 fois par jour) pendant en moyenne 2,2 ans. Au cours de l'étude FIGARO-DKD, 2 833 patients ont reçu KERENDIA (10 ou 20 mg 1 fois par jour) pendant en moyenne 2,9 ans.

Globalement, des effets indésirables graves sont survenus chez 32 % des patients recevant KERENDIA et 34 % des patients recevant le placebo au cours de l'étude FIDELIO-DKD et chez 31 % des patients recevant KERENDIA et 33 % des patients recevant le placebo au cours de l'étude FIGARO-DKD. Les effets indésirables ont entraîné l'abandon permanent du traitement chez 7 % des patients recevant KERENDIA et 6 % des patients recevant le placebo au cours de l'étude FIDELIO-DKD et chez 6 % des patients recevant KERENDIA et 5 % des patients recevant le placebo au cours de l'étude FIGARO-DKD.

Les effets indésirables les plus souvent signalés (≥ 5 % des patients recevant KERENDIA et fréquence plus élevée que dans le groupe placebo) au cours de l'étude FIDELIO-DKD ont été l'hyperkaliémie (18,3 % des patients recevant KERENDIA et 9,0 % des patients recevant le placebo) et la réduction du TFG (6,3 % des patients recevant KERENDIA et 4,7 % des patients recevant le placebo). L'effet indésirable le plus souvent signalé (≥ 5 % des patients recevant KERENDIA et fréquence plus élevée que dans le groupe placebo) au cours de l'étude FIGARO-DKD a été l'hyperkaliémie (10,8 % des patients recevant KERENDIA et 5,3 % des patients recevant le placebo). Pour obtenir des recommandations particulières, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Au cours de l'étude FIDELIO-DKD, l'exposition a été calculée dans la population visée par l'analyse de l'innocuité, composée de 2 827 patients recevant KERENDIA et 2 831 patients recevant le placebo. Environ 87 % des patients ont pris le médicament à l'étude pendant au moins 12 mois, 58 % pendant au moins 24 mois et 25 % pendant au moins 36 mois. La durée d'exposition moyenne au cours de l'étude FIDELIO-DKD a été de 26,94 mois dans le groupe traité par KERENDIA et 27,26 mois dans le groupe placebo, et la dose quotidienne moyenne a été de 15,14 et 16,48 mg, respectivement.

Au cours de l'étude FIGARO-DKD, l'exposition dans la population visée par l'analyse de l'innocuité (3 683 patients recevant KERENDIA et 3 658 patients recevant par le placebo) était équilibrée dans les 2 groupes traités. Environ 91 % des patients ont pris le médicament à l'étude pendant au moins 12 mois, 81 % pendant au moins 24 mois et 50 % pendant au moins 36 mois. La durée d'exposition moyenne a été de 35,2 mois dans le groupe traité par KERENDIA et 35,4 mois dans le groupe placebo, et la dose quotidienne moyenne a été de 17,5 et 18,2 mg, respectivement.

Le [Tableau 3](#) présente les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients recevant KERENDIA selon les données réunies des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients recevant KERENDIA et plus souvent chez ces patients que chez ceux recevant le placebo selon les données réunies des études de phase III FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD

MedDRA Classe de systèmes d'organes	KERENDIA N = 6 510 n (%)	Placebo N = 6 489 n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie	425 (6,5)	397 (6,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperkaliémie ¹	912 (14,0)	448 (6,9)
Hyperurémie ²	333 (5,1)	255 (3,9)
Hyponatrémie ³	82 (1,3)	47 (0,7)
Troubles vasculaires		
Hypotension ⁴	302 (4,6)	194 (3,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	191 (2,9)	146 (2,2)

1 dont augmentation de la kaliémie et hyperkaliémie

2 dont augmentation de l'uricémie et hyperuricémie

3 dont réduction de la natrémie et hyponatrémie

4 dont réduction de la tension artérielle, réduction de la tension artérielle diastolique, hypotension diastolique et hypotension

Description de certains effets indésirables

Hyperkaliémie

Au cours de l'étude FIDELIO-DKD menée auprès de patients atteints de néphropathie chronique (TFGe moyen de 44,3 mL/min/1,73 m²) et de diabète de type 2, une hyperkaliémie a été signalée chez 18,3 % des patients recevant KERENDIA et 9,0 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe recevant KERENDIA, on a observé par rapport au groupe placebo une augmentation de la kaliémie moyenne d'environ 0,2 mmol/L par rapport au départ au cours du premier mois de traitement; la kaliémie est demeurée stable par la suite. Au cours de l'étude FIGARO-DKD menée auprès de patients atteints de néphropathie chronique (TFGe moyen de 67,8 mL/min/1,73 m²) et de diabète de type 2, une hyperkaliémie a été signalée chez 10,8 % des patients recevant KERENDIA et 5,3 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe recevant KERENDIA, on a observé par rapport au groupe placebo une augmentation de la kaliémie moyenne d'environ 0,15 mmol/L par rapport au départ au cours du premier mois de traitement; la kaliémie est demeurée stable par la suite. Au cours des 2 études, la majorité des cas d'hyperkaliémie ont été légers ou modérés chez les patients recevant KERENDIA. Pour obtenir des recommandations particulières, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Le taux d'hospitalisation en raison d'une hyperkaliémie a été de 1,4 % dans le groupe recevant KERENDIA et 0,3 % dans le groupe placebo au cours de l'étude FIDELIO-DKD, et respectivement de 0,6 % et moins de 0,1 % au cours de l'étude FIGARO-DKD. L'hyperkaliémie a entraîné l'abandon permanent du traitement chez 2,3 % des patients recevant KERENDIA et 0,9 % des patients recevant le placebo au cours de l'étude FIDELIO-DKD, et chez respectivement 1,2 % et 0,4 % des patients au cours de l'étude FIGARO-DKD.

Hyperuricémie

Une hyperuricémie asymptomatique a été plus souvent observée chez les patients recevant KERENDIA. Au cours de l'étude FIGARO-DKD, on a observé une augmentation par rapport au départ du taux sérique moyen d'acide urique de jusqu'à 0,3 mg/dL dans le groupe traité par KERENDIA par rapport au groupe placebo, laquelle s'est atténuée avec le temps. Il n'y a pas eu de cas d'abandon du traitement lié à l'hyperuricémie.

Hypotension

Au cours de l'étude FIDELIO-DKD, une hypotension a été signalée chez 4,8 % des patients traités par KERENDIA et 3,4 % des patients du groupe placebo. Au cours de l'étude FIGARO-DKD, une hypotension a été signalée chez 4,5 % des patients traités par KERENDIA et 2,7 % des patients du groupe placebo. Chez les patients traités par KERENDIA, l'hypotension a dans la plupart des cas été légère ou modérée, a rarement entraîné l'abandon du traitement et a dans la plupart des cas disparu. Les événements associés à l'hypotension, par exemple les étourdissements, la syncope ou les chutes, n'ont pas été plus fréquents chez les patients traités par KERENDIA que chez ceux du groupe placebo.

Chez les patients traités par KERENDIA, la tension artérielle systolique moyenne avait baissé de 3 mm Hg et la tension artérielle diastolique moyenne avait baissé de 1 à 2 mm Hg après 1 mois, et sont demeurées stables par la suite.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

D'après les données réunies des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, les effets indésirables ci-dessous (toutes causes confondues) ont été observés dans moins de 1 % des cas et plus souvent dans le groupe traité par KERENDIA que dans le groupe placebo.

Troubles immunitaires : hypersensibilité au médicament (0,2 % avec KERENDIA et 0,1 % avec le placebo)

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le [Tableau 4](#) présente les anomalies des épreuves de laboratoire signalées chez au moins 1 % des patients traités par KERENDIA selon les données réunies des études de phase III FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD.

Tableau 4 – Anomalies des épreuves de laboratoire signalées chez au moins 1 % des patients traités par KERENDIA et plus souvent chez ces patients que chez ceux recevant le placebo selon les données réunies des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD

Anomalies des épreuves de laboratoire	KERENDIA N = 6 510 n (%)	Placebo N = 6 489 n (%)
Réduction du taux de filtration glomérulaire ¹	348 (5,3)	274 (4,2)

1 La réduction initiale du TFGe (d'en moyenne 2 mL/min/1,73 m²) s'est atténuée avec le temps par rapport au placebo. On a montré que cette réduction était réversible après l'abandon du traitement.

Réduction du taux de filtration glomérulaire

Il y a eu une réduction du taux de filtration glomérulaire (TFG) chez une plus forte proportion des patients traités par KERENDIA que de ceux du groupe placebo. Au cours de l'étude FIDELIO-DKD, une réduction du TFG a été signalée chez 6,3 % des patients traités par KERENDIA par rapport à 4,7 % des patients du groupe placebo. Au cours de l'étude FIGARO-DKD, une réduction du TFG a été signalée chez 4,6 % des patients traités par KERENDIA par rapport à 3,9 % des patients du groupe placebo. Dans les deux études, la réduction du TFG a rarement entraîné l'hospitalisation ou l'abandon permanent du traitement par KERENDIA.

Réduction du taux d'hémoglobine

Au cours de l'étude FIDELIO-DKD, il y a eu chez les patients traités par KERENDIA au cours des 4 premiers mois une réduction des taux moyens d'hémoglobine ayant entraîné une différence maximale de moins de 0,15 g/dL entre les patients traités par KERENDIA et ceux du groupe placebo; il n'y avait plus de différence après 28 mois. Un effet semblable a été observé pour le taux d'hématocrite, la différence maximale entre les 2 groupes ayant été de moins de 0,45 % après 4 mois. Une anémie a été signalée chez 7,4 % des patients traités par KERENDIA, par rapport à 6,7 % des patients du groupe placebo.

Au cours de l'étude FIGARO-DKD, il y a eu chez les patients traités par KERENDIA au cours des 4 premiers mois une réduction des taux moyens d'hémoglobine ayant entraîné une différence maximale de moins de 0,17 g/dL entre les patients traités par KERENDIA et ceux du groupe placebo; il n'y avait plus de différence après 28 mois. Un effet semblable a été observé pour le taux d'hématocrite, la différence maximale entre les 2 groupes ayant été d'environ 0,85 % après 4 mois. Une anémie a été signalée chez 5,9 % des patients traités par KERENDIA, par rapport à 5,6 % des patients du groupe placebo.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

KERENDIA est contre-indiqué chez les patients :

- qui reçoivent un traitement systémique concomitant par des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, clarithromycine, télichromycine et néfazodone) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La finérénone est un substrat sensible du cytochrome P₄₅₀ (CYP) 3A4, qui est responsable d'environ 90 % de sa clairance métabolique. Les inhibiteurs du CYP3A4 accroissent l'exposition à la finérénone, les inhibiteurs puissants étant susceptibles d'accroître l'ASC de plus de 350 % (rapport des ASC > 4,5).

Les inducteurs du CYP3A4 sont susceptibles de réduire l'exposition à la finérénone, la réduction théorique produite par l'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 étant de plus de 90 %. Il faut éviter l'utilisation concomitante de KERENDIA et d'inducteurs modérés (éfavirenz, phénobarbital) ou puissants (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis commun) du CYP3A4. On doit choisir un produit médicinal concomitant différent qui n'est pas un inducteur ou est un inducteur faible du CYP3A4.

La finérénone a été sans effet sur le CYP3A4 ou le CYP2C8 *in vivo* et n'a pas eu d'effet *in vitro* sur l'activité d'aucune autre enzyme du CYP, selon des estimations de l'exposition clinique. Elle n'a pas non plus eu d'effet sur les uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases *in vitro*.

Les études *in vitro* ont montré que la finérénone pourrait inhiber la glycoprotéine de perméabilité (gp-P) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP; *breast cancer resistance protein*) et qu'elle pourrait aussi potentiellement inhiber l'isoforme 1B1 des polypeptides de transport des anions organiques (OATP; *organic anion transporting polypeptides*).

In vivo, la dose de 20 mg de finérénone n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à la digoxine, un substrat de la gp-P, et le risque d'inhibition cliniquement significative de la BCRP après l'administration de 20 mg de finérénone est faible. *In vivo*, la dose de 20 mg de finérénone n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au répaglinide, un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Par conséquent, le risque d'effets cliniquement significatifs sur les substrats des OATP est faible.

In vitro, la finérénone n'a pas eu d'effet sur l'activité de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP; *bile salt export pump*), la protéine MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*), la protéine MATE2K (*multidrug and toxin extrusion protein 2K*), le transporteur d'anions organiques 1 (OAT1; *organic anion transporter 1*), le transporteur d'anions organiques 3 (OAT3), le transporteur de cations organiques 1 (OCT1; *organic cation transporter 1*), le transporteur de cations organiques 2 (OCT2) et l'OATP1B3.

Effets d'autres substances sur la finérénone

La finérénone est éliminée presque exclusivement par le métabolisme oxydatif médié par le cytochrome P450 (CYP) (principalement par le CYP3A4 [90 %], mais aussi un peu par le CYP2C8 [10 %]).

Médicaments qui augmentent la kaliémie

On s'attend à ce que les médicaments qui augmentent la kaliémie accroissent le risque d'hyperkaliémie quand ils sont utilisés avec KERENDIA.

La prise concomitante de KERENDIA et des médicaments suivants est à éviter :

- diurétiques d'épargne potassique (p. ex. amiloride, triamtérène)
- autres antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) (p. ex. éplérénone, spironolactone).

Utiliser KERENDIA avec prudence et surveiller la kaliémie chez un patient qui prend aussi les médicaments suivants :

- suppléments de potassium
- triméthoprime ou association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Un arrêt temporaire du traitement par KERENDIA peut être nécessaire.

Pour le traitement concomitant avec la finérénone, on doit envisager l'utilisation de produits médicinaux différents.

Voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

On a dressé la liste ci-dessous ([Tableau 5](#)) à partir des interactions médicamenteuses signalées, des études sur les interactions médicamenteuses ou des interactions potentielles compte tenu de l'importance et de la gravité prévues des interactions (soit celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom commercial/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire
Effet des inhibiteurs puissants du CYP3A4 sur la finérénone			
Itraconazole (200 mg 2 f.p.j.)	T	Augmentation de 423 à 676 % de l'ASC Augmentation de 124 à 150 % de la C _{max}	En raison de la hausse marquée prévue de l'exposition à la finérénone, l'utilisation concomitante de KERENDIA et de l'itraconazole, de la clarithromycine ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, télichromycine et néfazodone) est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Clarithromycine (500 mg 2 f.p.j.)	T	Augmentation de 352 à 527 % de l'ASC Augmentation de 114 à 136 % de la C _{max}	
Effet des inhibiteurs modérés du CYP3A4 sur la finérénone			
Érythromycine (500 mg 3 f.p.j.)	EC	Augmentation de 248 % de l'ASC Augmentation de 88 % de la C _{max}	Comme la kaliémie peut augmenter, une surveillance plus étroite de la kaliémie est recommandée et un ajustement de la dose peut être nécessaire (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Vérapamil (1 comprimé à libération prolongée à 240 mg 1 f.p.j.)	EC	Augmentation de 170 % de l'ASC Augmentation de 120 % de la C _{max}	
Effet des inhibiteurs faibles du CYP3A4 sur la finérénone			
Fluvoxamine (100 mg 2 f.p.j.)	T	Augmentation de 57 % de l'ASC Augmentation de 38 % de la C _{max}	Comme la kaliémie peut augmenter, une surveillance de la kaliémie est recommandée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Nom commercial/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire
Effet des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 sur la finérénone			
Rifampicine (600 mg 1 f.p.j.)	T	Réduction de 93 % de l'ASC Réduction de 86 % de la C _{max}	En raison de la réduction prévue de l'exposition à la finérénone, il faut éviter l'utilisation concomitante de KERENDIA avec la rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénytoïne et millepertuis commun) ou avec l'éfavirenz et d'autres inducteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. phénobarbital) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Éfavirenz (600 mg 1 f.p.j.)	T	Réduction de 81 % de l'ASC Réduction de 68 % de la C _{max}	

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Remarque : Les effets de l'itraconazole, de la clarithromycine, de la fluvoxamine, de la rifampicine et de l'éfavirenz sur l'exposition à la finérénone sont des prédictions issues de simulations pharmacocinétiques fondées sur la physiologie. On n'avait pas de données cliniques permettant d'évaluer les effets d'inhibiteurs puissants ou faibles du CYP3A4 ou d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 sur l'exposition à la finérénone.

9.5 Interactions médicament-aliment

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration d'un seul comprimé KERENDIA à 20 mg avec un repas riche en graisses et en calories a produit une réduction de la C_{max}, un allongement du t_{max} (2,47 heures vs 0,75 heure) et une augmentation de l'absorption (ASC) par rapport à l'administration à jeun. Les aliments ont eu un effet semblable sur l'administration de 10 mg d'une plus vieille préparation expérimentale sous forme de comprimé, ayant réduit la C_{max}, allongé le t_{max} (2,50 heures vs 0,75 heure) et augmenté l'ASC. L'administration d'un seul comprimé KERENDIA à 20 mg écrasé et mélangé à de la compote de pommes a produit une réduction de l'ASC, de la C_{max} et du t_{max} (0,733 heure vs 1,25 heure) par rapport à l'administration d'un comprimé intact à jeun (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Au cours des études de phase III, la finérénone a été prise avec ou sans aliments. Les comprimés de finérénone peuvent ou non être pris avec des aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La consommation concomitante de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est à éviter, car on s'attend à ce qu'elle accroisse la concentration plasmatique de finérénone (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration concomitante de KERENDIA avec le millepertuis commun (un inducteur puissant du CYP3A4) est à éviter, car elle peut produire une réduction importante de l'exposition à la finérénone et de l'effet thérapeutique de celle-ci.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas déterminé si KERENDIA avait des effets sur les épreuves de laboratoire.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La finérénone est un antagoniste non stéroïdien sélectif des récepteurs des minéralocorticoïdes (RM). La finérénone se lie aux RM et inhibe la liaison de l'aldostérone, élément du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'aldostérone joue un rôle prépondérant dans la régulation homéostatique de la tension artérielle et des taux de sodium et de potassium dans le plasma. Les mécanismes d'action de KERENDIA qui contribuent à la réduction du risque d'événements rénaux et cardiovasculaires ne sont pas entièrement compris et pourraient être attribuables à des effets multifactoriels dans divers tissus. Les mécanismes d'action potentiels ayant été observés dans certaines conditions expérimentales comprennent l'atténuation de l'inflammation et de la fibrose qu'on croit être médiées par la suractivation des RM. *In vitro*, la finérénone produit une inhibition proportionnelle à la dose de l'interaction des RM avec les coactivateurs transcriptionnels qui interviennent dans l'expression de médiateurs pro-inflammatoires et pro-fibrotiques. *In vivo*, l'inhibition des RM par la finérénone contrecarre la rétention sodique dans les reins et les processus hypertrophiques dans les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins.

La finérénone n'a pas d'affinité pertinente pour les récepteurs aux androgènes, à la progestérone, aux œstrogènes et aux glucocorticoïdes, et est donc peu susceptible de causer des effets indésirables liés aux hormones sexuelles (p. ex. gynécomastie).

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur les sujets en bonne santé

De multiples schémas posologiques de la finérénone (doses quotidiennes de 20 mg ou 40 mg pendant 10 jours) ont entraîné l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : ils ont produit des augmentations réversibles de l'activité de la rénine plasmatique et de la concentration sérique d'aldostérone avec retour aux valeurs initiales dans les 48 heures suivant la prise de la dernière dose.

Après l'activation des RM par la fludrocortisone, un agoniste des RM, des doses uniques de finérénone de jusqu'à 20 mg ont produit des effets natriurétiques et réduit l'élimination urinaire de potassium par rapport à un placebo.

La plus forte dose unique (80 mg) et la plus forte dose multiple (40 mg) de finérénone ont été sans effet sur les signes vitaux chez les sujets en bonne santé.

Effets chez les patients atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2

Au cours des études de phase III multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo (FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD) menées auprès d'adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2, après 4 mois, la réduction relative du rapport albumine-créatinine urinaire (RACU) corrigée en fonction du placebo chez les patients traités par la finérénone a respectivement été de 31 % et 32 %, et cette réduction du RACU s'est maintenue au cours des 2 études pendant au moins 48 mois.

Au cours de l'étude de détermination posologique de phase IIb multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo ARTS-DN (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study - Diabetic Nephropathy*) menée auprès d'adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2, après 90 jours, la réduction relative du RACU corrigée en fonction du placebo chez les patients traités par 10 mg et 20 mg de finérénone une fois par jour a été de 25 % et 38 %, respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

Au cours d'une étude particulière randomisée, à l'insu, contrôlée par placebo et par substance active et avec quadruple permutation sur l'intervalle QT menée auprès de 57 sujets en bonne santé, rien n'a donné à penser que la finérénone allongeait l'intervalle QT/QTc de façon cliniquement significative après une dose unique de 20 mg (dose thérapeutique) ou de 80 mg (dose suprathérapeutique).

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la finérénone a été linéaire dans la gamme des doses évaluées, soit de 1,25 à 20 mg. Le [Tableau 6](#) présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la finérénone.

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la finérénone dans le plasma de volontaires en bonne santé (moyenne géométrique [coefficient de variation géométrique] ou valeur médiane [fourchette] pour le t_{max})

	C _{max} [µg/L]	t _{max} [h]	t _½ [h]	ASC _{0-∞} [µg*h/L]	Cl ¹ [L/h]	Vd ¹ [L]
10 mg	78,1 (25,6)	0,74 (0,25 à 1,52)	2,31 (41,4)	198 (24,9)	22,3 (18,6)	52,6 (17,3)
20 mg	145 (34,6)	0,75 (0,50 à 2,48)	2,82 (43,1)	394 (26,4)		

1 après une perfusion intraveineuse de 1 mg de finérénone

Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques de la finérénone sont linéaires pour l'éventail des doses étudié (soit de 1,25 à 80 mg). La finérénone est presque totalement absorbée après son administration par voie orale. L'absorption est rapide, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes entre 0,5 et 1,25 heure après la prise à jeun du comprimé. La biodisponibilité absolue de la finérénone est de 43,5 % en raison du métabolisme de premier passage dans la paroi intestinale et le foie. *In vivo*, la finérénone ne devrait pas être un substrat pertinent de la gp-P, un transporteur d'efflux.

Effet des aliments

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration d'un seul comprimé KERENDIA à 20 mg avec un repas riche en graisses et en calories a réduit la C_{max} de 19 %, allongé le t_{max} (2,47 heures vs 0,75 heure) et augmenté l'absorption (ASC) de 21 % par rapport à l'administration à jeun. Les aliments ont eu un effet semblable sur l'administration de 10 mg d'une plus vieille préparation expérimentale sous forme de comprimé, ayant réduit la C_{max} de 32 %, allongé le t_{max} (2,50 heures vs 0,75 heure) et augmenté l'ASC de 10 %. L'administration d'un seul comprimé KERENDIA à 20 mg écrasé et mélangé à de la compote de pommes a réduit l'ASC de 18 %, réduit la concentration plasmatique maximale de 11 % et réduit le t_{max} (0,733 heure vs 1,25 heure) par rapport à l'administration d'un comprimé intact à jeun (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Distribution

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

Métabolisme

Environ 90 % du métabolisme de la finérénone est médié par le CYP3A4 et 10 % par le CYP2C8. Les quatre principaux métabolites retrouvés dans le plasma résultent de l'oxydation du fragment dihydropyridine en une pyridine (M1a, M1b), de l'hydroxylation subséquente d'un groupement méthyle (M2a) et de la formation d'une fonction carboxyl (M3a). Tous les métabolites sont pharmacologiquement inactifs.

Élimination

L'élimination de la finérénone du plasma est rapide, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) étant d'environ 2 à 3 heures. Très peu de la finérénone est éliminée sous forme inchangée (< 1 % de la dose dans l'urine en raison de la filtration glomérulaire et < 0,2 % dans les fèces). Environ 80 % de la dose administrée est éliminée dans l'urine et 20 % dans les fèces, presque exclusivement sous forme de métabolites. La clairance sanguine totale est d'environ 25 L/h.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de KERENDIA chez les personnes de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Parmi les 6 510 patients qui ont reçu KERENDIA au cours des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, 55 % avaient 65 ans et plus et 14 % avaient 75 ans et plus. Il n'y a pas eu de différences globales quant aux paramètres pharmacocinétiques entre ces patients et les patients plus jeunes (50 à 65 ans). Il n'y a pas eu d'ajustement de la dose de KERENDIA en fonction de l'âge au cours des études cliniques.

Au cours d'une étude de phase I particulière menée auprès de sujets en bonne santé, chez les sujets âgés (≥ 65 ans; $n = 18$), les concentrations plasmatiques de finérénone ont été plus élevées que chez les sujets plus jeunes (≤ 45 ans; $n = 18$), l'ASC et la C_{\max} moyennes ayant respectivement été 34 % et 51 % plus élevées chez les sujets âgés (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Sexe

On n'a pas observé de différence cliniquement significative quant à l'exposition à la finérénone entre les femmes et les hommes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Origine ethnique

Une analyse interethnique de données réunies sur la finérénone portant sur des sujets en bonne santé a révélé que l'ASC et la C_{\max} normalisées en fonction de la dose étaient d'environ 30 % et de 55 à 75 % plus élevées chez les Asiatiques que chez les Blancs après une dose unique et après des doses multiples, respectivement. Cette différence était réduite à environ 5 à 10 % (dose unique) et 30 à 40 % (doses multiples) après normalisation en fonction du poids corporel. Les analyses de pharmacocinétique de population chez les patients ont démontré qu'il n'y avait pas de différence cliniquement significative entre les patients asiatiques et blancs pour ce qui est de l'exposition à la finérénone (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance hépatique

L'exposition à la finérénone n'a pas été modifiée de façon cliniquement significative chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les sujets cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'ASC moyenne de la finérénone a été accrue de 38 % et la C_{max} n'a pas été modifiée par rapport à des témoins en bonne santé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il n'y a pas de données sur les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 60 à < 90 mL/min) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'ASC et la C_{max} de la finérénone. Chez des sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à < 60 mL/min) ou grave (Cl_{cr} < 30 mL/min), l'ASC de la finérénone a été accrue d'entre 34 et 36 % par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale (Cl_{cr} ≥ 90 mL/min). L'insuffisance rénale modérée ou grave n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la C_{max} (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, la finérénone ne devrait pas être éliminée par la dialyse.

Poids corporel

Les analyses de pharmacocinétique de population fondées sur les études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD ont démontré que l'ASC et la C_{max} de la finérénone étaient plus élevées (de 10 à 22 % et de 25 à 38 %, respectivement) chez les sujets pesant 58 kg et 60 kg (5^e percentile de la distribution du poids corporel), respectivement, que chez les sujets ayant un poids médian de 85 kg et 87 kg, respectivement. L'ASC et la C_{max} de la finérénone étaient plus basses (de 6 à 17 % et de 18 à 27 %, respectivement) chez les sujets pesant 121 kg et 126 kg (95^e percentile de la distribution du poids corporel), respectivement, que chez les sujets dont le poids médian était de 85 kg et 87 kg, respectivement. Il n'y a pas eu d'ajustement de la dose de KERENDIA en fonction du poids au cours des études cliniques

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les flacons et les plaquettes alvéolées doivent être conservés à température ambiante (15 à 30 °C) et hors de la vue et de la portée des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour KERENDIA.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :

finérénone

Nom chimique :

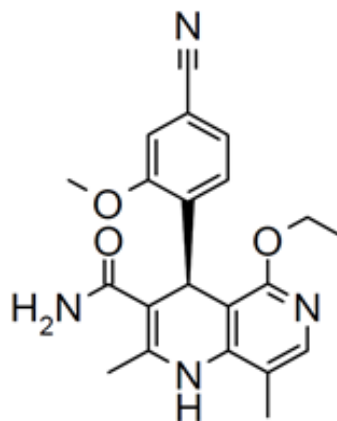
(4S)-4-(4-cyano-2-méthoxyphényl)-5-éthoxy-2,8-diméthyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide

Formule et masse moléculaires :

$C_{21}H_{22}N_4O_3$

378,42

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La finérénone micronisée, une substance pharmaceutique, est une poudre cristalline de couleur blanc jaune. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau et peu soluble dans le HCl 0,1 M, l'éthanol et l'acétone.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Résultats rénaux et cardiovasculaires chez des adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2

Tableau 7 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la néphropathie chronique et le diabète de type 2

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (fourchette)	Sexe
FIDELIO-DKD	Étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	KERENDIA à raison de 10 ou 20 mg ou placebo une fois par jour pendant 27 mois	KERENDIA, 10 ou 20 mg : n = 2 833 Placebo : n = 2 841	66 ans (28 à 97 ans)	Hommes : 70 % Femmes : 30 %
FIGARO-DKD	Étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	KERENDIA à raison de 10 ou 20 mg ou placebo une fois par jour pendant 35 mois	KERENDIA, 10 ou 20 mg : n = 3 686 Placebo : n = 3 666	64 ans (23 à 93 ans)	Hommes : 69 % Femmes : 31 %

KERENDIA (finérénone) a fait l'objet des études de phase III multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD. Au cours de ces études, l'effet de KERENDIA sur les paramètres rénaux et cardiovasculaires a été évalué chez des adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2 qui recevaient KERENDIA à raison de 10 ou 20 mg une fois par jour ou un placebo.

Le [Tableau 8](#) présente les données démographiques et autres caractéristiques initiales des sujets des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD.

Tableau 8 – Données démographiques et autres caractéristiques initiales des sujets des études de phase III (EAI)

		FIGARO-DKD		FIDELIO-DKD	
		KERENDIA (N = 3 686)	Placebo (N = 3 666)	KERENDIA (N = 2 833)	Placebo (N = 2 841)
Sexe	Hommes	2 528 (68,6 %)	2 577 (70,3 %)	1 953 (68,9 %)	2 030 (71,5 %)
	Femmes	1 158 (31,4 %)	1 089 (29,7 %)	880 (31,1 %)	811 (28,5 %)
Race					
	Blancs	2 672 (72,5 %)	2 605 (71,1 %)	1 777 (62,7 %)	1 815 (63,9 %)
	Noirs ou Afro-Américains	113 (3,1 %)	145 (4,0 %)	140 (4,9 %)	124 (4,4 %)
	Asiatiques	715 (19,4 %)	739 (20,2 %)	717 (25,3 %)	723 (25,4 %)
	Autres	186 (5,0 %)	177 (4,8 %)	199 (7,0 %)	179 (6,3 %)
Région					
	Europe de l'Ouest	725 (19,7 %)	760 (20,7 %)	619 (21,8 %)	632 (22,2 %)
	Europe de l'Est	1 029 (27,9 %)	990 (27,0 %)	563 (19,9 %)	544 (19,1 %)
	Amérique du Nord	559 (15,2 %)	548 (14,9 %)	467 (16,5 %)	477 (16,8 %)
	Asie	810 (22,0 %)	815 (22,2 %)	790 (27,9 %)	789 (27,8 %)
	Amérique latine	424 (11,5 %)	417 (11,4 %)	295 (10,4 %)	298 (10,5 %)
	Autres	139 (3,8 %)	136 (3,7 %)	99 (3,5 %)	101 (3,6 %)
Âge (années)					
	Moyenne	64,13	64,13	65,44	65,67
	ET	9,67	10,00	8,94	9,16
	Médiane	65,00	65,00	66,00	66,00
IMC initial (kg/m²)					
	Moyenne	31,46	31,40	31,13	31,10
	ET	6,04	5,93	6,03	6,00
	Q1	27,30	27,10	26,80	26,90
	Médiane	30,70	30,60	30,40	30,30
	Q3	34,70	34,80	34,30	34,50
TFGe initial (mL/min/1,73 m²)					
	Moyenne arithmétique	67,62	67,99	44,36	44,32
	ET arithmétique	21,65	21,74	12,54	12,57
	Médiane	67,35	67,80	43,00	43,00
Catégorie du TFGe initial (mL/min/1,73 m²)					
	< 25	15 (0,4 %)	12 (0,3 %)	66 (2,3 %)	69 (2,4 %)
	25 à < 45	641 (17,4 %)	610 (16,6 %)	1 476 (52,1 %)	1 505 (53,0 %)
	45 à < 60	745 (20,2 %)	789 (21,5 %)	972 (34,3 %)	928 (32,7 %)
	≥ 60	2 285 (62,0 %)	2 254 (61,5 %)	318 (11,2 %)	338 (11,9 %)
RACU initial (mg/g)					
	Moyenne géométrique	284,33	288,87	798,79	814,73

	FIGARO-DKD		FIDELIO-DKD	
	KERENDIA (N = 3 686)	Placebo (N = 3 666)	KERENDIA (N = 2 833)	Placebo (N = 2 841)
ET géométrique	3,58	3,53	2,65	2,67
Médiane	302,36	315,06	832,72	867,01
RACU initial (≤/ > médiane dans l'EAI)				
≤ 514,7 mg/g	2 397 (65,0 %)	2 409 (65,7 %)	863 (30,5 %)	842 (29,6 %)
> 514,7 mg/g	1 289 (35,0 %)	1 255 (34,2 %)	1 968 (69,5 %)	1 998 (70,3 %)
Kaliémie initiale (mmol/L)				
Moyenne arithmétique	4,33	4,33	4,37	4,38
ET arithmétique	0,43	0,43	0,46	0,46
Médiane	4,30	4,30	4,40	4,40
TA systolique initiale (mmHg)				
Moyenne arithmétique	135,81	135,70	138,05	138,01
ET arithmétique	13,96	14,06	14,32	14,42
Médiane	135,67	136,00	138,33	138,33
HbA_{1c} initiale (%)				
Moyenne arithmétique	7,74	7,69	7,66	7,69
ET arithmétique	1,39	1,35	1,33	1,36
Médiane	7,50	7,50	7,50	7,50
Antécédents de maladie CV	1 676 (45,5 %)	1 654 (45,1 %)	1 303 (46,0 %)	1 302 (45,8 %)
Durée du diabète (en années)				
Moyenne arithmétique	14,53	14,44	16,58	16,55
ET arithmétique	8,60	8,44	8,77	8,77
Médiane	13,18	13,90	16,12	16,15

CV = cardiovasculaire; EAI = ensemble d'analyse intégral; ET = écart type; HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; IMC = indice de masse corporelle; N = nombre de sujets, Q = quartile; RACU = rapport albumine-créatinine urinaire; TA : tension artérielle; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé

Le [Tableau 9](#) présente la ventilation de l'ensemble des patients des études FIGARO-DKD et FIDELIO-DKD en fonction du TFGe et du RACU

Tableau 9 – Nombre et pourcentage de patients en fonction du TFGe et du RACU initiaux selon l'analyse des données réunies des études FIGARO-DKD et FIDELIO-DKD

Catégories du TFGe (mL/min/1,73 m ²)	Catégories du rapport albumine-créatinine urinaire (mg/g)		
	< 30	30 à < 300	≥ 300
≥ 90	13 (< 0,1 %)	198 (1,5 %)	1 108 (8,5 %)
60 à 89	51 (0,4 %)	1 043 (8,0 %)	2 780 (21,3 %)
45 à 59	82 (0,6 %)	1 389 (10,7 %)	1 962 (15,1 %)
30 à 44	68 (0,5 %)	1 230 (9,4 %)	2 206 (16,9 %)
25 à 29	16 (0,15 %)	239 (1,8 %)	635 (4,9 %)

Valeurs exprimées en n (%)

L'analyse des données réunies des études FIGARO-DKD et FIDELIO-DKD a révélé que chez 6 288 (48,3 %), 5 354 (41,0 %), 1 323 (10,2 %) et 64 (0,5 %) des patients, le score de risque KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) était respectivement très élevé, élevé, modéré et faible selon les lignes directrices de pratique clinique KDIGO de 2020 pour la prise en charge du diabète en présence d'une néphropathie chronique (*KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*).

ÉTUDE FIDELIO-DKD

Pour être admissibles à l'étude FIDELIO-DKD, les patients devaient présenter des signes d'albuminurie persistante (de > 30 mg/g à 5 000 mg/g), un TFGe de 25 à 75 mL/min/1,73 m² et une kaliémie ≤ 4,8 mmol/L au moment de la présélection, et recevoir les soins habituels, y compris de la dose maximale tolérée approuvée d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Les insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection réduite et des symptômes persistants (classes II à IV de la New York Heart Association) étaient exclus.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude FIDELIO-DKD était composite, comprenant le délai de survenue d'une insuffisance rénale (soit dialyse chronique, greffe de rein ou TFGe de moins de 15 mL/min/1,73 m² pendant au moins 4 semaines), d'une réduction soutenue du TFGe de 40 % ou plus par rapport à la valeur initiale pendant au moins 4 semaines ou d'un décès d'origine rénale. Le principal critère d'évaluation secondaire était composite, comprenant le délai de survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire (CV), d'un infarctus du myocarde (IM) non mortel, d'un AVC non mortel ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

L'essai a été mené auprès de 5 674 patients randomisés pour recevoir KERENDIA (N = 2 833) ou un placebo (N = 2 841). La durée médiane du suivi a été de 2,6 années. Au moment de l'avis de fin d'étude, on connaissait le statut vital de 99,7 % des patients. La population à l'étude était composée de 63 % de Blancs, 25 % d'Asiatiques et 5 % de Noirs. L'âge moyen des patients au moment de l'inscription était de 66 ans et 70 % des patients étaient de sexe masculin. Au départ, le TFGe moyen était de 44,3 mL/min/1,73 m², 55 % des patients avaient un TFGe de moins de 45 mL/min/1,73 m², le RACU médian était de 852 mg/g, le taux moyen d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) était de 7,7 %, 46 % des patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, 30 % des patients avaient des antécédents de coronaropathie, 8 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque et la tension artérielle moyenne était de 138/76 mm Hg. Au départ, la durée moyenne du diabète de type 2 était de 16,6 ans et 47 et 26 % des patients avaient respectivement des antécédents de rétinopathie diabétique et de neuropathie diabétique. Au départ, 99,8 % des patients recevaient un IECA (34 %) ou un ARA (66 %) et 97 % des patients utilisaient plus d'un antidiabétique (insuline [64 %], biguanides [44 %], agoniste des récepteurs du GLP-1 [*glucagon-like peptide-1*] [7 %] et inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [SGLT2] [5 %]). Les autres médicaments les plus souvent pris au départ étaient les statines (74 %) et les inhibiteurs calciques (63 %).

ÉTUDE FIGARO-DKD

L'étude FIGARO-DKD a été menée auprès d'adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2 dont le RACU était de 30 à moins de 300 mg/g et le TFGe était de 25 à 90 mL/min/1,73 m², ou respectivement de 300 mg/g ou plus et 60 mL/min/1,73 m² ou plus au moment de la présélection. Les patients devaient avoir une kaliémie ≤ 4,8 mmol/L au moment de la présélection et avoir reçu le traitement de fond habituel, y compris la dose maximale tolérée approuvée d'un inhibiteur du système

rénine-angiotensine (SRA) (un IECA ou un ARA). Les insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection réduite et des symptômes persistants (classes II à IV de la New York Heart Association) étaient exclus.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude FIGARO-DKD était composite, comprenant le délai de survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM non mortel, d'un AVC non mortel ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le principal critère d'évaluation secondaire était composite, comprenant le délai de survenue d'une insuffisance rénale, d'une réduction soutenue du TFGe d'au moins 40 % par rapport au départ pendant au moins 4 semaines ou d'un décès d'origine rénale.

L'essai a été mené auprès de 7 352 patients randomisés pour recevoir KERENDIA (N = 3 686) ou un placebo (N = 3 666). La durée médiane du suivi a été de 3,4 années. Au moment de l'avis de fin d'étude, on connaissait le statut vital de 99,8 % des patients. La population à l'étude était composée de 72 % de Blancs, 20 % d'Asiatiques et 4 % de Noirs. L'âge moyen des patients au moment de l'inscription était de 64 ans et 69 % des patients étaient de sexe masculin. Au départ, le TFGe moyen était de 67,8 mL/min/1,73 m², 62 % des patients avaient un TFGe d'au moins 60 mL/min/1,73 m², le RACU médian était de 308 mg/g, le taux moyen d'HbA_{1c} était de 7,7 %, 45 % des patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, 31 % des patients avaient des antécédents de coronaropathie, 8 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque et la tension artérielle moyenne était de 136/77 mm Hg. Au départ la durée moyenne du diabète de type 2 était de 14,5 ans, et 31 et 28 % des patients avaient respectivement des antécédents de rétinopathie diabétique et de neuropathie diabétique. Au départ, 99,9 % des patients recevaient un inhibiteur du SRA et 98 % des patients utilisaient plus d'un antidiabétique (insuline [54 %], biguanides [69 %], agoniste des récepteurs du GLP-1 [*glucagon-like peptide-1*] [7 %] et inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [SGLT2] [8 %]). Les autres médicaments les plus souvent pris au départ étaient les statines (71 %).

RÉSULTATS

ÉTUDE FIDELIO-DKD

On a démontré que KERENDIA était supérieur au placebo, puisqu'il avait produit une réduction significative du risque d'événement du critère d'évaluation primaire composite (réduction soutenue du TFGe de 40 % ou plus, insuffisance rénale ou décès d'origine rénale) par rapport au placebo selon une analyse du délai de survenue des événements fondée sur un modèle des hasards proportionnels de Cox et un test de Mantel-Haenzel (RRI de 0,82, IC de 95 % de 0,73 à 0,93, p = 0,0014) (voir [Tableau 10](#) et [Figure 1](#)). KERENDIA a aussi significativement réduit par rapport au placebo le risque d'événement du principal critère d'évaluation secondaire, soit le délai de survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire (CV), d'un infarctus du myocarde (IM) non mortel, d'un AVC non mortel ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RRI de 0,86, IC de 95 % de 0,75 à 0,99, p = 0,0339) (voir [Figure 2](#)).

Pour ce qui est du critère d'évaluation primaire et du principal critère d'évaluation secondaire, l'effet du traitement a en général été uniforme dans tous les sous-groupes. L'effet du traitement en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire a surtout été attribuable à la réduction soutenue du TFGe, mais l'insuffisance rénale a aussi contribué à l'effet du traitement. Il y a eu peu de décès d'origine rénale au cours de l'étude.

Tableau 10 – Analyse des événements des critères d'évaluation primaire et secondaire dont le délai de survenue a été analysé (et de leurs composants individuels) au cours de l'étude de phase III FIDELIO-DKD

	Sujets atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2					
	KERENDIA* 10 ou 20 mg 1 f.p.j N = 2 833		Placebo* N = 2 841		Effet du traitement	KERENDIA/ placebo
Événements des critères d'évaluation primaire et secondaire dont le délai de survenue a été analysé	n (%)	Taux d'événement (100 a.-p.)	n (%)	Taux d'événement (100 a.-p.)	Rapport des risques instantanés (IC de 95 %)	Valeur p
Critère composite primaire comprenant insuffisance rénale, réduction soutenue ≥ 40 % du TFGe ou décès d'origine rénale	504 (17,8 %)	7,59	600 (21,1 %)	9,08	0,82 (0,73 à 0,93)	0,0014
• Insuffisance rénale	208 (7,3 %)	2,99	235 (8,3 %)	3,39	0,87 (0,72 à 1,05)	-
• Réduction soutenue ≥ 40 % du TFGe	479 (16,9 %)	7,21	577 (20,3 %)	8,73	0,81 (0,72 à 0,92)	-
• Décès d'origine rénale	2 (< 0,1 %)	-	2 (< 0,1 %)	-	-	-
Critère d'évaluation secondaire composite comprenant décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	367 (13,0 %)	5,11	420 (14,8 %)	5,92	0,86 (0,75 à 0,99)	0,0339
• Décès d'origine CV	128 (4,5 %)	1,69	150 (5,3 %)	1,99	0,86 (0,68 à 1,08)	-
• IM non mortel	70 (2,5 %)	0,94	87 (3,1 %)	1,17	0,80 (0,58 à 1,09)	-
• AVC non mortel	90 (3,2 %)	1,21	87 (3,1%)	1,18	1,03 (0,76 à 1,38)	-
• Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	139 (4,9 %)	1,89	162 (5,7 %)	2,21	0,86 (0,68 à 1,08)	-

* Traitement concomitant par la dose maximale tolérée approuvée d'un IECA ou d'un ARA

Valeur p : Valeur p bilatérale obtenue au moyen d'un test de Mantel-Haenszel stratifié

a.-p. = années-patients; CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde;

TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; N = nombre de sujets; n = nombre de sujets ayant présenté un événement

Remarque : Le délai de survenue du premier événement a été analysé au moyen d'un modèle des hasards proportionnels de Cox stratifié. Dans le cas des patients ayant présenté plusieurs événements, seul le premier événement a contribué au critère d'évaluation composite. Le total du nombre de premiers événements pour les composantes individuelles ne correspond pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite.

Figure 1 – Délai de survenue d’une insuffisance rénale, d’une réduction soutenue $\geq 40\%$ du TFGe par rapport au départ ou d’un décès d’origine rénale au cours de l’étude FIDELIO-DKD

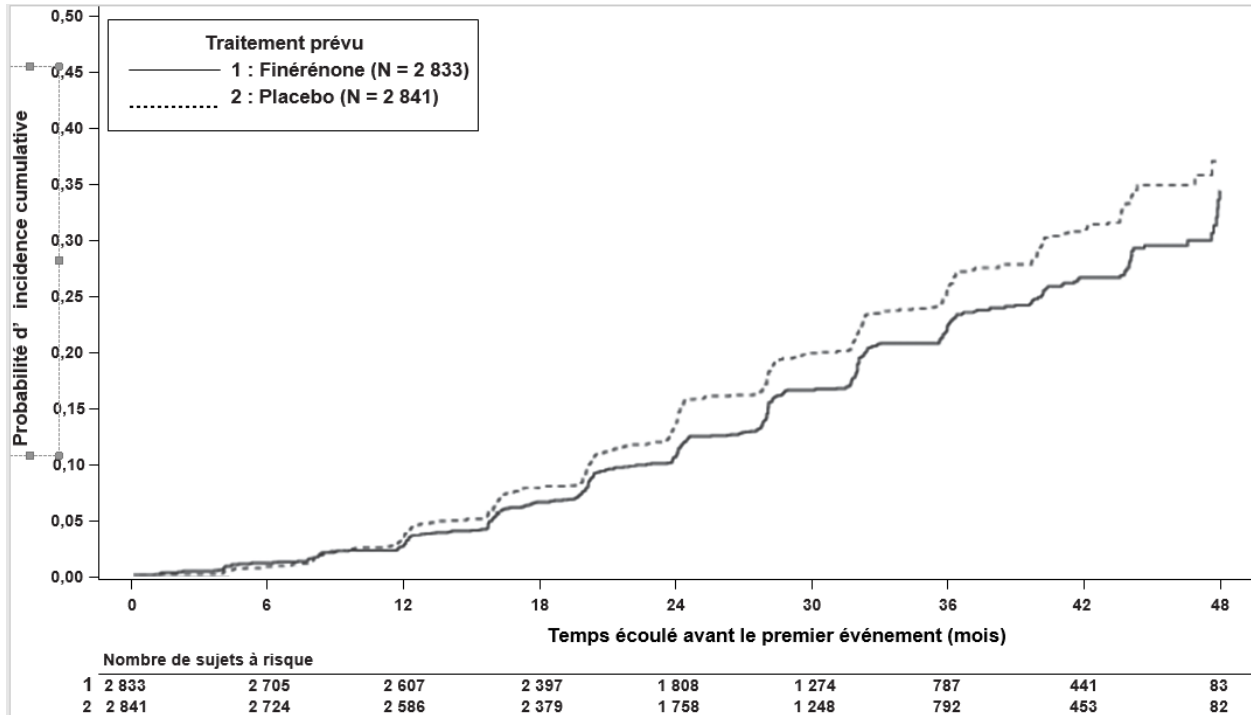
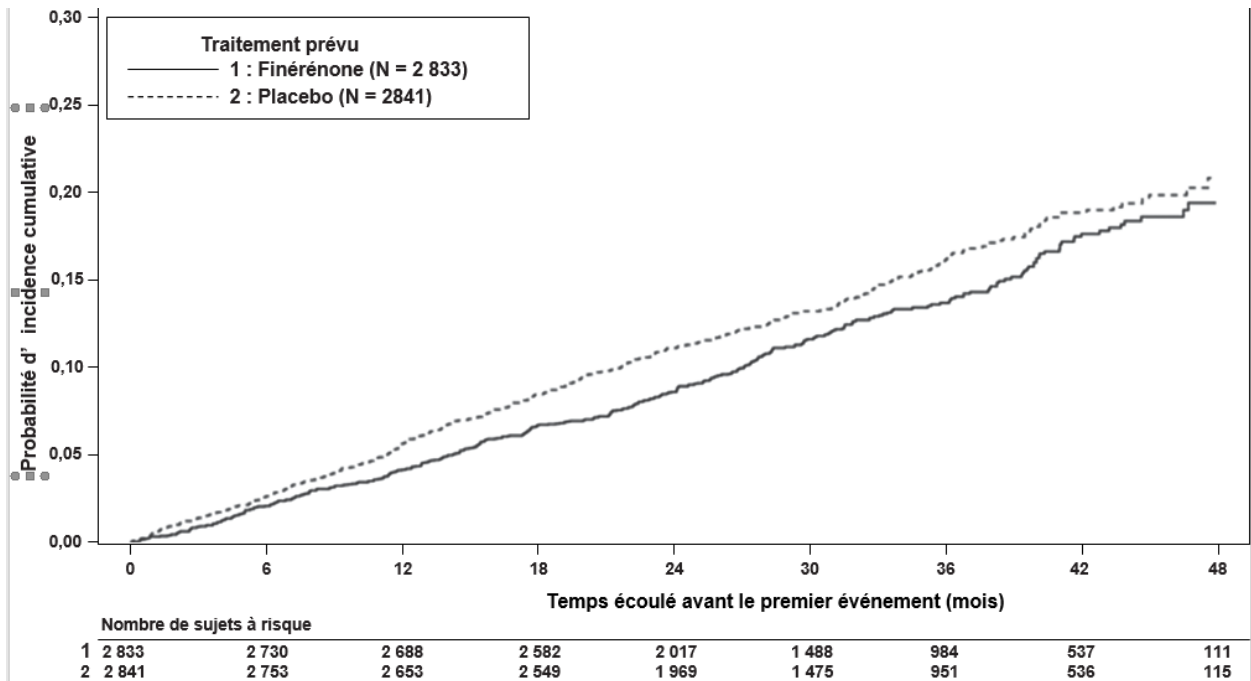


Figure 2 – Délai de survenue d’un décès d’origine CV, d’un infarctus du myocarde non mortel, d’un AVC non mortel ou d’une hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours de l’étude FIDELIO-DKD



ÉTUDE FIGARO-DKD

KERENDIA a significativement réduit le risque d'événement du critère d'évaluation primaire composite (délai de survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM non mortel, d'un AVC non mortel ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque) par rapport au placebo selon une analyse du délai de survenue des événements fondée sur un modèle des hasards proportionnels de Cox et un test de Mantel-Haenzel (RRI de 0,87, IC de 95 % de 0,76 à 0,98, $p = 0,0264$). Voir la [Figure 3](#) et le [Tableau 11](#). Pour ce qui est du critère d'évaluation primaire, l'effet du traitement a été uniforme dans tous les sous-groupes et a surtout été attribuable à un effet sur l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, bien que le décès d'origine CV ait aussi contribué à l'effet du traitement. Le taux d'incidence des événements du critère d'évaluation secondaire composite (insuffisance rénale, réduction soutenue du TFGe d'au moins 40 % ou décès d'origine rénale) a été plus faible dans le groupe traité par KERENDIA que dans le groupe placebo, mais la différence n'a pas été statistiquement significative (RRI de 0,87, IC de 95 % de 0,76 à 1,01, $p = 0,0689$). Voir le [Tableau 11](#) et la [Figure 4](#).

Tableau 11 – Analyse des événements des critères d'évaluation primaire et secondaire dont le délai de survenue a été analysé (et de leurs composants individuels) au cours de l'étude de phase III FIGARO-DKD

	Sujets atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2					
	KERENDIA* 10 ou 20 mg 1 f.p.j N = 3 686		Placebo* N = 3 666		Effet du traitement KERENDIA/placebo	
Événements des critères d'évaluation primaire et secondaire dont le délai de survenue a été analysé	n (%)	Taux d'événement (100 a.-p.)	n (%)	Taux d'événement (100 a.-p.)	Rapport des risques instantanés (IC de 95 %)	Valeur p
Critère composite primaire comprenant décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	458 (12,4 %)	3,87	519 (14,2 %)	4,45	0,87 (0,76 à 0,98)	0,0264
• Décès d'origine CV	194 (5,3 %)	1,56	214 (5,8 %)	1,74	0,90 (0,74 à 1,09)	-
• IM non mortel	103 (2,8 %)	0,85	102 (2,8 %)	0,85	0,99 (0,76 à 1,31)	-
• AVC non mortel	108 (2,9 %)	0,89	111 (3,0 %)	0,92	0,97 (0,74 à 1,26)	-
• Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	117 (3,2 %)	0,96	163 (4,4 %)	1,36	0,71 (0,56 à 0,90)	-
Critère d'évaluation secondaire composite comprenant insuffisance rénale, réduction soutenue ≥ 40 % du TFGe ou décès d'origine rénale	350 (9,5 %)	3,15	395 (10,8 %)	3,58	0,87 (0,76 à 1,01)	0,0689**

Sujets atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2						
	KERENDIA* 10 ou 20 mg 1 f.p.j N = 3 686		Placebo* N = 3 666		Effet du traitement KERENDIA/placebo	
• Insuffisance rénale	46 (1,2 %)	0,40	62 (1,7 %)	0,54	0,72 (0,49 à 1,05)	-
• Réduction soutenue ≥ 40 % du TFGe	338 (9,2 %)	3,04	385 (10,5 %)	3,49	0,87 (0,75 à > 1,00)	-
• Décès d'origine rénale	0	-	2 (< 0,1 %)	-	-	-

* Traitement concomitant par la dose maximale tolérée approuvée d'un IECA ou d'un ARA

** Non significatif

Valeur p : Valeur p bilatérale obtenue au moyen d'un test de Mantel-Haenszel stratifié

a.-p. = années-patients; CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde;

TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; N = nombre de sujets; n = nombre de sujets ayant présenté un événement

Remarque : Le délai de survenue du premier événement a été analysé au moyen d'un modèle des hasards proportionnels de Cox stratifié. Dans le cas des patients ayant présenté plusieurs événements, seul le premier événement a contribué au critère d'évaluation composite. Le total du nombre de premiers événements pour les composantes individuelles ne correspond pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite.

Figure 3 – Délai de survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM non mortel, d'un AVC non mortel ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours de l'étude FIGARO-DKD

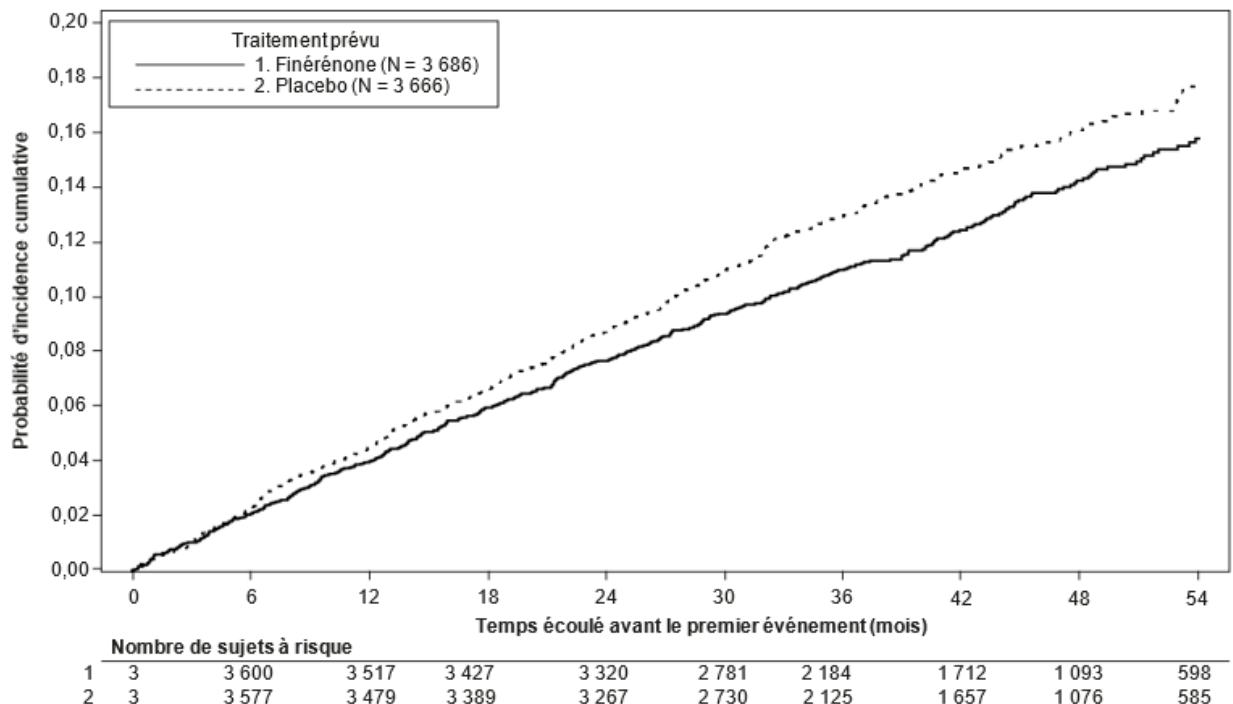
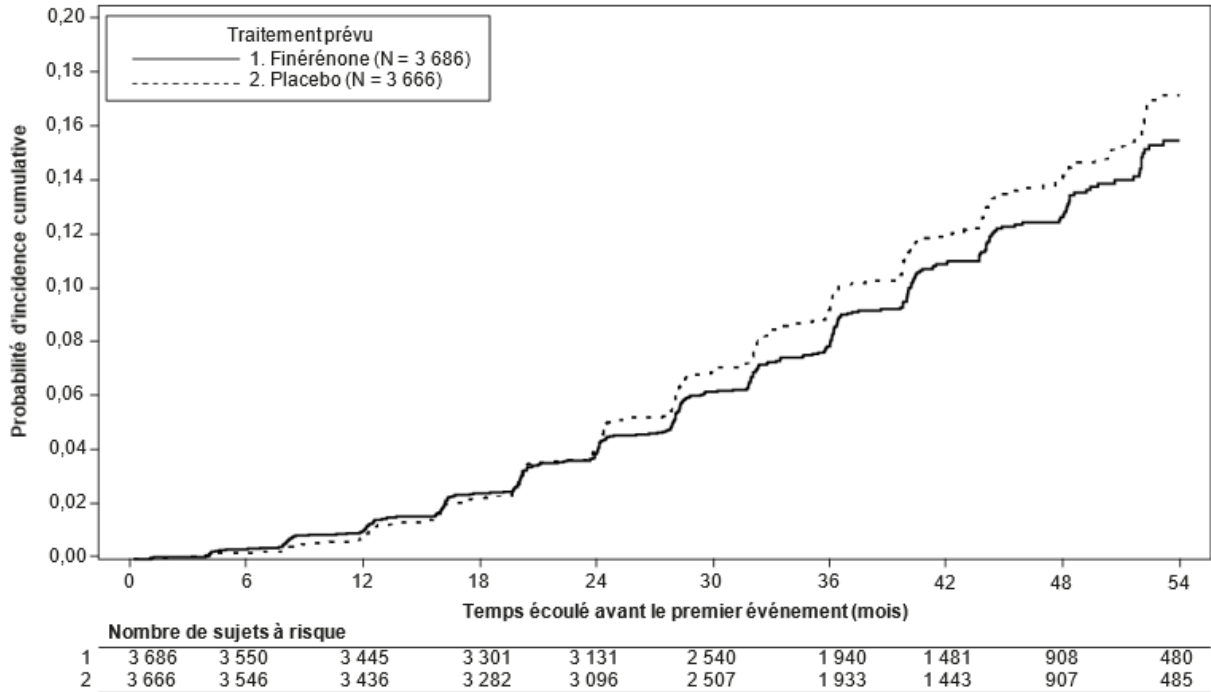


Figure 4 – Délai de survenue d’une insuffisance rénale, d’une réduction soutenue > 40 % du TFGe par rapport au départ ou d’un décès d’origine rénale au cours de l’étude FIGARO-DKD



15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n’est requis pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données non cliniques issues d’études classiques de pharmacologie de l’innocuité, de toxicité aiguë, de génotoxicité, de phototoxicité, de cancérogénicité et de fertilité masculine et féminine n’ont pas fait ressortir de risques particuliers chez l’humain.

Les effets observés au cours d’études de toxicité chronique ont surtout été attribuables à l’activité pharmacodynamique exagérée de la finirénone et aux réponses adaptatives secondaires.

Au cours des études sur le développement embryofœtal, des effets chez le rat ont été observés à des taux d’exposition d’environ 19 à 25 fois ceux prévus chez l’humain, ce qui réduit les inquiétudes. Au cours de l’étude sur le développement pré- et postnatal, on a observé des effets néfastes (mortalité, plus faible poids et retard du déploiement du pavillon de l’oreille) chez les petits. On a en outre observé chez les petits une augmentation de l’activité locomotrice pouvant être attribuable à l’exposition pendant la gestation.

Toxicité chronique

Au cours de l’étude de 26 semaines sur le rat, la finirénone a légèrement modifié les taux d’électrolytes et légèrement ou modérément modifié les glandes surrénales. Ces observations sont liées au mode d’action. Des effets indésirables ont été observés à une ASC de la fraction libre environ 17 fois plus élevée que chez l’humain (réduction du poids corporel). À la dose sans effet néfaste observé, la marge d’innocuité a été d’au moins 6.

Au cours des études de 4 et 13 semaines, il y a eu chez le rat de légères modifications dégénératives des reins ainsi que de légères modifications de la vessie urinaire qui n'ont pas été observées au cours de l'étude de toxicité chronique. La forte dose ayant causé des signes de toxicité générale a aussi causé une atrophie des organes génitaux chez les femelles. À la forte dose, l'ASC de la fraction libre chez les femelles a été environ 21 fois plus élevée que le taux d'exposition chez l'humain.

Au cours de l'étude de toxicité chronique sur le chien, la finérénone a causé de légères modifications des glandes surrénales qui sont considérées comme étant liées au mode d'action. De plus, on a observé une réduction du poids et de la taille de la prostate à compter d'une ASC de la fraction libre de 10 fois le taux d'exposition thérapeutique maximal chez l'humain. Aucun autre effet sur l'appareil génital des mâles n'a été observé à la forte dose, qui correspondait à 60 fois le taux d'exposition maximal chez l'humain.

Cancérogénicité

Au cours d'études de cancérogénicité de 2 ans, la finérénone n'a pas eu de pouvoir cancérogène chez des rats des deux sexes, ni chez des souris femelles à des doses correspondant à 19 à 28 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain. Chez des souris mâles, la finérénone a produit une augmentation de l'incidence des adénomes à cellules de Leydig à des doses correspondant à 26 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain. Une dose correspondant à 17 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain n'a causé aucune tumeur. Comme on sait que les rongeurs sont particulièrement exposés à ces tumeurs et compte tenu du mécanisme fondé sur la pharmacologie aux doses suprathérapeutiques et des marges d'innocuité adéquates, on considère que l'augmentation de l'incidence des tumeurs à cellules de Leydig chez les souris mâles n'a pas de portée clinique.

Génotoxicité

La finérénone n'est pas génotoxique selon un test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test de Ames), le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules v79 de hamster chinois cultivées et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

KERENDIA n'a pas eu d'effet néfaste sur la fertilité des rats mâles à des doses correspondant à jusqu'à 16 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La finérénone a réduit la fertilité des femelles (réduction du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation) et produit des signes de toxicité embryonnaire précoce (augmentation du nombre de pertes post-implantation et réduction du nombre de fœtus viables) à environ 21 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain. De plus, on a observé une réduction du poids des ovaires à environ 17 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain. Aucun effet sur la fertilité des femelles ni sur le développement embryonnaire précoce n'a été observé à 10 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain. D'autres études sur l'animal ont démontré que la finérénone et/ou ses métabolites traversent le placenta chez les rates gravides (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Au cours de l'étude de toxicité embryofœtale chez le rat, la finérénone a réduit le poids du placenta et produit des signes de toxicité fœtale, dont réduction du poids fœtal et retard de l'ossification à la dose maternelle toxique de 10 mg/kg/jour, qui correspond à 19 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain. À la dose de 30 mg/kg/jour, l'incidence des altérations viscérales et squelettiques (œdème léger, raccourcissement du cordon ombilical, légère augmentation du volume de la fontanelle) a été accrue et, chez un fœtus, il y a eu des malformations complexes, dont une malformation rare (crosse aortique double) à environ 25 fois l'ASC de la fraction libre chez l'humain. À la dose sans effet observé (faible

dose chez le rat, forte dose chez le lapin), la marge d'innocuité a été de 10 à 13 pour l'ASC de la fraction libre (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'exposition de rats pendant la gestation et la lactation au cours d'une étude de toxicité pour le développement pré- et postnatal a produit une augmentation de la mortalité des petits et d'autres effets indésirables (plus faible poids des petits, retard du déploiement du pavillon de l'oreille) à environ 4 fois l'ASC de la fraction libre prévue chez l'humain. De plus, il y a eu chez les petits une légère augmentation de l'activité locomotrice, mais aucune autre altération neurocomportementale, à partir d'environ 4 fois l'ASC de la fraction libre prévue chez l'humain. À la dose sans effet observé, la marge d'innocuité a été d'environ 2 pour l'ASC de la fraction libre. L'augmentation de l'activité locomotrice chez les petits pourrait témoigner d'un risque potentiel pour le fœtus. De plus, en raison des effets observés chez les petits, on ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque chez l'enfant nourri au sein (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1 Populations particulières](#)).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **KERENDIA**®

Comprimés de finérénone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **KERENDIA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **KERENDIA** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on **KERENDIA**?

KERENDIA est utilisé avec d'autres médicaments pour traiter les adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2 afin de :

- ralentir l'aggravation des lésions rénales
- réduire le risque de décès par maladie cardiovasculaire, de crise cardiaque et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Comment **KERENDIA** agit-il?

Le corps produit une substance appelée aldostérone. L'aldostérone contribue à la maîtrise de la tension artérielle en agissant sur les reins et le cœur. Des taux élevés d'aldostérone peuvent altérer les fonctions rénales et cardiaques. **KERENDIA** agit en bloquant l'effet de l'aldostérone et peut contribuer à prévenir les lésions aux reins et au cœur.

Quels sont les ingrédients de **KERENDIA**?

Ingrédient médicamenteux : finérénone

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (comprimé pelliculé **KERENDIA** à 20 mg), oxyde de fer rouge (comprimé pelliculé **KERENDIA** à 10 mg), stéarate de magnésium, talc

KERENDIA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés (pelliculés) à 10 mg et à 20 mg

N'utilisez pas **KERENDIA** dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la finérénone ou à tout autre ingrédient du médicament. Les comprimés **KERENDIA** contiennent du lactose.
- Vous prenez des médicaments appelés « inhibiteurs puissants du CYP3A4 », par exemple :
 - l'itraconazole ou le kétoconazole (pour le traitement des infections causées par des champignons ou des levures)
 - le ritonavir, le nelfinavir ou le cobicistat (pour le traitement de l'infection à VIH)

- la clarithromycine (pour le traitement des infections bactériennes)
- la téliithromycine (pour le traitement de la pneumonie)
- la néfazodone (pour le traitement de la dépression).
- Vous souffrez de la maladie d'Addison.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser KERENDIA, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- le taux de potassium dans votre sang est élevé (hyperkaliémie) ou a déjà été élevé
- votre fonction rénale est grandement réduite (insuffisance rénale grave) ou vous souffrez d'insuffisance rénale terminale
- vous présentez des lésions hépatiques modérées ou graves (insuffisance hépatique modérée ou grave, ou de classe B ou C de Child-Pugh).
- vous souffrez d'une des rares maladies héréditaires suivantes, parce que KERENDIA contient du lactose :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose
- vous êtes ou croyez être enceinte ou désirez concevoir
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par KERENDIA.

Autres mises en garde

Grossesse : KERENDIA pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Si vous concevez pendant le traitement par KERENDIA, informez-en votre professionnel de la santé **sans tarder**. KERENDIA ne doit pas être pris pendant la grossesse, sauf si vous et votre professionnel de la santé en décidez autrement. Si vous êtes une femme en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception fiable.

Examens de santé : Pendant le traitement par KERENDIA, votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines régulières pour la surveillance :

- de vos taux de potassium
- de votre fonction rénale.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

N'utilisez pas KERENDIA si :

- vous prenez des médicaments appelés « inhibiteurs puissants du CYP3A4 ». Ces médicaments **réduisent fortement** l'activité d'une classe d'enzymes dans votre organisme appelée « enzymes CYP3A4 ». Voici des exemples de ces médicaments :
 - itraconazole ou kétoconazole (pour le traitement des infections causées par des champignons ou des levures)
 - ritonavir, nelfinavir ou cobicistat (pour le traitement de l'infection à VIH)
 - clarithromycine (pour le traitement des infections bactériennes)
 - télithromycine (pour le traitement de la pneumonie)
 - néfazodone (pour le traitement de la dépression).

Les produits suivants pourraient interagir avec KERENDIA :

- Médicaments appelés « inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 ». Ces médicaments **réduisent** l'activité d'une classe d'enzymes dans votre organisme appelée « enzymes CYP3A4 ». Voici des exemples de ces médicaments :
 - érythromycine (pour le traitement des infections bactériennes)
 - vérapamil (pour le traitement de l'hypertension, des douleurs thoraciques et des battements de cœur rapides)
 - fluvoxamine (pour le traitement de la dépression et du trouble obsessionnel compulsif [TOC]).

Si vous prenez KERENDIA en même temps qu'un de ces médicaments, la concentration de son ingrédient actif, la finérénone, dans votre sang pourrait être trop élevée et vous pourriez avoir davantage d'effets secondaires.

- Médicaments appelés « inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 ». Ces médicaments **accroissent** l'activité d'une classe d'enzymes dans votre organisme appelée « enzymes CYP3A4 ». Voici des exemples de ces médicaments :
 - rifampicine (pour le traitement des infections bactériennes)
 - carbamazépine, phénytoïne ou phénobarbital (pour le traitement des crises d'épilepsie)
 - millepertuis commun (produit à base d'herbes médicinales pour le traitement de la dépression)
 - éfavirenz (pour le traitement de l'infection à VIH).

Si vous prenez KERENDIA en même temps qu'un de ces médicaments, la concentration de son ingrédient actif, la finérénone, dans votre sang pourrait être trop faible. KERENDIA pourrait ne pas produire l'effet prévu.

- Médicaments qui peuvent accroître le taux de potassium dans le sang. Voici des exemples de ces médicaments :
 - diurétiques, médicaments qui éliminent l'excès de liquide dans les urines (diurétiques d'épargne potassique), tels que l'amiloride ou le triamtérène
 - autres médicaments comme la finérénone, tels que l'éplérénone ou la spironolactone

- triméthoprime ou association triméthoprime-sulfaméthoxazole (pour le traitement des infections bactériennes)
- suppléments de potassium.

Si vous prenez KERENDIA en même temps qu'un de ces médicaments, la concentration de potassium dans votre sang pourrait être trop élevée (hyperkaliémie), ce qui pourrait vous exposer à des risques.

- Pamplemousse ou jus de pamplemousse

Comment utiliser KERENDIA?

- Prenez toujours KERENDIA conformément aux directives de votre professionnel de la santé.
- Essayez de toujours prendre KERENDIA à la même heure.
- Vous pouvez prendre KERENDIA avec un verre d'eau, avec des aliments ou non. Toutefois, ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant le traitement par KERENDIA.
- Si vous ne pouvez pas avaler le comprimé entier, vous pouvez l'écraser et le mélanger avec de l'eau ou des aliments mous, par exemple de la compote de pommes, puis le prendre sur-le-champ.

Dose habituelle

La dose habituelle est de 1 comprimé une fois par jour.

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient le mieux. Après 4 semaines de traitement, votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pour déterminer comment votre organisme réagit à KERENDIA et tolère KERENDIA. Selon les résultats, votre médecin pourrait augmenter ou réduire la dose ou décider de ne pas modifier la dose.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de KERENDIA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Ne prenez pas 2 comprimés le même jour pour compenser une dose oubliée. Si vous avez oublié de prendre votre comprimé, prenez-le dès que vous vous en rendez compte, mais le même jour seulement. Si vous vous en rendez compte le lendemain, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KERENDIA?

Lorsque vous prenez ou recevez KERENDIA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- les démangeaisons de la peau.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Hyperkaliémie (taux élevé de potassium dans le sang) : faiblesse ou fatigue, mal de cœur (nausées), engourdissement des mains et des lèvres, crampes musculaires, ralentissement du pouls		✓	
FRÉQUENT			
Anémie (réduction du nombre de globules rouges) : pâleur, faiblesse, fatigue, perte d'énergie, sensation de tête légère, essoufflement, battements de cœur anormalement rapides, douleur thoracique		✓	
Réduction de la fonction rénale : urines plus ou moins fréquentes que d'habitude, fatigue, crampes musculaires, mal de cœur (nausées) ou vomissements, perte d'appétit		✓	
Hyperuricémie (taux élevé d'acide urique dans le sang) : douleur, raideur et/ou enflure et rougeur des articulations		✓	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : mal de cœur (nausées), fatigue, mal de tête, confusion, faiblesse, spasmes ou crampes musculaires		✓	
Hypotension (faible pression sanguine) : étourdissements, sensation de tête légère, évanouissement, vision trouble, mal de cœur (nausées), vomissements, fatigue (pouvant se produire au moment de se lever d'une position couchée ou assise)		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez les flacons ou plaquettes alvéolées à température ambiante (15 à 30 °C).
- N'utilisez pas le médicament après la date de péremption qui figure sur les étiquettes.
- NE JETEZ PAS les médicaments dans la poubelle, l'évier ou la toilette. Demandez à un pharmacien comment jeter les comprimés KERENDIA périmés ou restants. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur KERENDIA

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables>) et le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-265-7382 ou à canada.medinfo@bayer.com.

Le présent feuillet a été rédigé par :



Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East,
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6 Canada
Canada

Dernière révision : 14 octobre 2022

© 2022, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc