

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 10 mg filmomhulde tabletten
Kerendia 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kerendia 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg finerenon.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg lactose (als monohydraat); zie rubriek 4.4.

Kerendia 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg finerenon.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg lactose (als monohydraat); zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Kerendia 10 mg filmomhulde tabletten

Roze, langwerpige, ovale filmomhulde tablet met een lengte van 10 mm en een breedte van 5 mm, gemarkeerd met '10' aan één zijde en 'FI' aan de andere zijde.

Kerendia 20 mg filmomhulde tabletten

Gele, langwerpige, ovale filmomhulde tablet met een lengte van 10 mm en een breedte van 5 mm, gemarkeerd met '20' aan één zijde en 'FI' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kerendia is geïndiceerd voor de behandeling van chronische nierschade (met albuminurie) bij diabetes mellitus type 2 bij volwassenen.

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot renale en cardiovasculaire voorvallen, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen streefdosis is 20 mg finerenon eenmaal daags.

De aanbevolen maximumdosis is 20 mg finerenon eenmaal daags.

Instellen van de behandeling

Het serumkalium en de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) moeten worden gemeten om te bepalen of een behandeling met finerenon kan worden ingesteld en om de startdosis te bepalen.

Als het serumkalium $\leq 4,8$ mmol/l is, kan een behandeling met finerenon worden ingesteld. Voor monitoring van het serumkalium, zie 'Voortzetting van de behandeling' hieronder.

Als het serumkalium $> 4,8$ tot $5,0$ mmol/l is, kan overwogen worden om de behandeling met finerenon in te stellen met aanvullende monitoring van het serumkalium tijdens de eerste 4 weken op basis van de kenmerken van de patiënt en de serumkaliumwaarden (zie rubriek 4.4).

Als het serumkalium $> 5,0$ mmol/l is, mag een behandeling met finerenon niet worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen startdosis van finerenon wordt gebaseerd op de eGFR en wordt in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1: Instellen van een behandeling met finerenon en aanbevolen dosis

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Startdosis (eenmaal daags)
≥ 60	20 mg
$\geq 25, < 60$	10 mg
< 25	Niet aanbevolen

Voortzetting van de behandeling

Het serumkalium en de eGFR moeten 4 weken na het instellen of het hervatten van de behandeling met finerenon of na een verhoging van de dosis opnieuw worden gemeten (zie tabel 2 voor informatie over voortzetting van een behandeling met finerenon en aanpassing van de dosis).

Daarna moet het serumkalium regelmatig en wanneer de kenmerken van de patiënt en de serumkaliumwaarden dat noodzakelijk maken, opnieuw worden gemeten.

Zie rubriek 4.4 en 4.5 voor meer informatie.

Tabel 2: Voortzetting van de behandeling met finerenon en aanpassing van de dosis

		Huidige dosis finerenon (eenmaal daags)	
		10 mg	20 mg
Huidig serumkalium (mmol/l)	$\leq 4,8$	Verhoog tot 20 mg finerenon eenmaal daags*	Handhaaf 20 mg eenmaal daags
	$> 4,8$ tot $5,5$	Handhaaf 10 mg eenmaal daags	Handhaaf 20 mg eenmaal daags
	$> 5,5$	Onderbreek de behandeling met finerenon. Overweeg om opnieuw te starten met 10 mg eenmaal daags wanneer het serumkalium $\leq 5,0$ mmol/l is.	Onderbreek de behandeling met finerenon. Start opnieuw met 10 mg eenmaal daags wanneer het serumkalium $\leq 5,0$ mmol/l is.

* Handhaaf 10 mg eenmaal daags als de eGFR is verminderd met $> 30\%$ ten opzichte van de vorige meting

Vergeten dosis

Een vergeten dosis moet zo snel mogelijk nadat de patiënt het merkt, worden ingenomen maar uitsluitend op dezelfde dag.

De patiënt mag geen 2 doses innemen om een vergeten dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing is niet nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Instellen van de behandeling

Bij patiënten met een eGFR < 25 ml/min/1,73 m² mag vanwege de beperkte klinische gegevens een behandeling met finerenon niet worden gestart (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voortzetting van de behandeling

Bij patiënten met een eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² kan de behandeling met finerenon worden voortgezet met een aanpassing van de dosis op basis van het serumkalium. De eGFR moet 4 weken na het instellen van de behandeling worden gemeten om te bepalen of de startdosis kan worden verhoogd tot de aanbevolen dagelijkse dosis van 20 mg (zie 'Dosering, Voortzetting van de behandeling' en tabel 2).

Vanwege beperkte klinische gegevens moet de behandeling met finerenon worden stopgezet bij patiënten die naar het eindstadium nierschade (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) zijn gevorderd (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Patiënten met

- ernstige leverfunctiestoornis:
Finerenon mag niet worden gestart (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar.
- matige leverfunctiestoornis:
Een initiële dosisaanpassing is niet nodig. Overweeg aanvullende monitoring van het serumkalium en aanpassing van de monitoring aan de hand van de kenmerken van de patiënt (zie rubriek 4.4 en 5.2).
- lichte leverfunctiestoornis:
Een initiële dosisaanpassing is niet nodig.

Gelijktijdige medicatie

Bij patiënten die finerenon gelijktijdig gebruiken met matige of zwakke CYP3A4-remmers, kaliumsupplementen, trimethoprim of trimethoprim/sulfamethoxazol moeten aanvullende monitoring van het serumkalium en aanpassing van de monitoring aan de hand van de kenmerken van de patiënt worden overwogen (zie rubriek 4.4). Beslissingen over de behandeling met finerenon moeten worden genomen volgens de instructies in tabel 2 ('Dosering, Voortzetting van de behandeling'). Het kan noodzakelijk zijn om de behandeling met finerenon tijdelijk te staken, wanneer patiënten trimethoprim of trimethoprim/sulfamethoxazol moeten innemen. Zie rubriek 4.4 en 4.5 voor meer informatie.

Lichaamsgewicht

Een dosisaanpassing op basis van het lichaamsgewicht is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van finerenon bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Tabletten kunnen met een glas water en met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Tabletten mogen niet met grapefruit/pompelmoes of grapefruitsap/pompelmoessap worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Tabletten fijnmaken

Voor patiënten die tabletten niet in hun geheel kunnen doorslikken, mogen Kerendia-tabletten vlak vóór oraal gebruik worden fijngemaakt en gemengd met water of zachte voeding, zoals appelmoes (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5), bijvoorbeeld
 - itraconazol
 - ketoconazol
 - ritonavir
 - nelfinavir
 - cobicistat
 - claritromycine
 - telitromycine
 - nefazodon
- Ziekte van Addison

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met finerenon (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten lopen een groter risico op het ontwikkelen van hyperkaliëmie. Risicofactoren bestaan uit een lage eGFR, een hogere serumkaliumwaarde en eerdere episoden van hyperkaliëmie. Bij deze patiënten moet een frequentere monitoring worden overwogen.

Instellen en voortzetting van de behandeling (zie rubriek 4.2)

Als het serumkalium > 5,0 mmol/l is, mag een behandeling met finerenon niet worden gestart. Als het serumkalium > 4,8 tot 5,0 mmol/l is, kan overwogen worden om de behandeling met finerenon in te stellen met aanvullende monitoring van het serumkalium tijdens de eerste 4 weken op basis van de kenmerken van de patiënt en de serumkaliumwaarden.

Als het serumkalium > 5,5 mmol/l is, moet de behandeling met finerenon worden onderbroken. De lokale richtlijnen voor de behandeling van hyperkaliëmie moeten worden gevolgd.

Wanneer het serumkalium ≤ 5,0 mmol/l is, kan een behandeling met finerenon opnieuw worden gestart met 10 mg eenmaal daags.

Monitoring

Het serumkalium en de eGFR moeten bij alle patiënten 4 weken na het instellen, opnieuw starten of verhogen van een dosis finerenon opnieuw worden gemeten. Daarna moet het serumkalium regelmatig en wanneer de kenmerken van de patiënt en de serumkaliumwaarden dat noodzakelijk maken, opnieuw worden gemeten (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

Het risico op hyperkaliëmie kan ook toenemen met de inname van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die de serumkaliumwaarde kunnen verhogen (zie rubriek 4.5). Zie ook 'Gelijktijdig gebruik van stoffen die invloed hebben op de blootstelling aan finerenon'.

Finerenon mag niet gelijktijdig worden gegeven met

- kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld amiloride, triamteren) en

- andere mineralocorticoïdreceptor-antagonisten (MRA's), bijvoorbeeld eplerenon, esaxerenon, spironolacton, canrenon.

Finerenon moet met voorzichtigheid worden gebruikt en het serumkalium moet worden gemonitord wanneer het gelijktijdig wordt ingenomen met

- kaliumsupplementen.
- trimethoprim of trimethoprim/sulfamethoxazol. Het kan nodig zijn om de behandeling met finerenon tijdelijk te staken.

Nierfunctiestoornis

Het risico op hyperkaliëmie neemt toe naarmate de nierfunctie vermindert. De nierfunctie moet voortdurend worden gemonitord, zoals noodzakelijk is volgens de standaardpraktijk (zie rubriek 4.2).

Instellen van de behandeling

Omdat klinische gegevens beperkt zijn, mag een behandeling met finerenon niet worden gestart bij patiënten met een eGFR < 25 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Voortzetting van de behandeling

Vanwege beperkte klinische gegevens moet de behandeling met finerenon worden stopgezet bij patiënten die naar het eindstadium nierschade (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) zijn gevorderd (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Een behandeling met finerenon mag niet worden gestart bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Er is geen onderzoek uitgevoerd bij deze patiënten (zie rubriek 5.2), maar een significante toename van blootstelling aan finerenon wordt verwacht.

Het gebruik van finerenon bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis kan, vanwege een toename van de blootstelling aan finerenon, aanvullende monitoring noodzakelijk maken. Aanvullende monitoring van het serumkalium en aanpassing van de monitoring aan de hand van de kenmerken van de patiënt moeten worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hartfalen

Patiënten met de diagnose hartfalen met verminderde ejectiefractie en *New York Heart Association* II-IV werden uitgesloten bij de fase III klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdig gebruik van stoffen die invloed hebben op de blootstelling aan finerenon

Matige en zwakke CYP3A4-remmers

Het serumkalium moet worden gemonitord bij gelijktijdig gebruik van finerenon met matige of zwakke CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Krachtige en matige CYP3A4-inductoren

Finerenon mag niet gelijktijdig worden gebruikt met krachtige of matige CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5).

Grapefruit/pompelmoes

Grapefruit/pompelmoes of grapefruitsap/pompelmoessap mogen niet worden geconsumeerd tijdens een behandeling met finerenon (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Embryofoetale toxiciteit

Finerenon mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het voordeel voor de moeder en het risico voor de foetus zorgvuldig zijn afgewogen. Als een vrouw zwanger wordt tijdens het gebruik van finerenon, moet zij worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten geadviseerd worden dat ze effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling met finerenon.

Vrouwen moeten geadviseerd worden dat ze geen borstvoeding mogen geven tijdens de behandeling met finerenon.

Zie rubriek 4.6 en 5.3 voor meer informatie.

Informatie over hulpstoffen

Kerendia bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Kerendia bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De klaring van finerenon vindt vrijwel uitsluitend plaats via het door cytochroom P450 (CYP)-gemedieerde oxidatieve metabolisme (hoofdzakelijk CYP3A4 [90%] en in geringe mate CYP2C8 [10%]).

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd

Krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van Kerendia met itraconazol, claritromycine en andere krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromycine of nefazodon) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), omdat een aanzienlijke toename van de blootstelling aan finerenon wordt verwacht.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Krachtige en matige CYP3A4-inductoren

Kerendia mag niet gelijktijdig worden gebruikt met rifampicine en andere krachtige CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid) of met efavirenz en andere matige CYP3A4-inductoren. De verwachting is dat deze CYP3A4-inductoren leiden tot een aanzienlijke daling van de plasmaconcentratie van finerenon en tot een verminderd therapeutisch effect (zie rubriek 4.4).

Bepaalde geneesmiddelen die leiden tot een stijging van het serumkalium

Kerendia mag niet gelijktijdig worden gebruikt met kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld amiloride, triamteren) en andere MRA's (bijvoorbeeld eplerenon, esaxerenon, spironolacton, canrenon). De verwachting is dat deze geneesmiddelen leiden tot een groter risico op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

Grapefruit/pompelmoes

Grapefruit/pompelmoes of grapefruitsap/pompelmoessap mogen niet worden geconsumeerd tijdens een behandeling met finerenon, omdat verwacht wordt dat deze leiden tot een stijging van de plasmaconcentraties van finerenon door een remmend effect op CYP3A4 (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen

Matige CYP3A4-remmers

In een klinisch onderzoek leidde het gelijktijdige gebruik van erytromycine (500 mg driemaal daags) tot een 3,5-voudige stijging van de AUC en een 1,9-voudige stijging van de C_{max} van finerenon. In een ander klinisch onderzoek leidde verapamil (tablet van 240 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags) tot een 2,7- en 2,2-voudige stijging van respectievelijk de AUC en de C_{max} van finerenon. Het serumkalium kan stijgen en daarom wordt monitoring van het serumkalium aanbevolen, met name tijdens het instellen of wijzigingen aan de dosering van finerenon of de CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Zwakke CYP3A4-remmers

De fysiologisch-gebaseerde farmacokinetische (PBPK-) simulaties duiden erop dat fluvoxamine (100 mg tweemaal daags) leidt tot een stijging van de AUC (1,6-voud) en de C_{max} (1,4-voud) van finerenon.

Serumkalium kan stijgen en daarom wordt monitoring van het serumkalium aanbevolen, met name tijdens het instellen van of wijzigingen aan de dosering van finerenon of de CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bepaalde geneesmiddelen die leiden tot een stijging van het serumkalium (zie rubriek 4.4)

De verwachting is dat het gelijktijdige gebruik van Kerendia met kaliumsupplementen en trimethoprim of trimethoprim/sulfamethoxazol leidt tot een groter risico op hyperkaliëmie. Monitoring van het serumkalium is vereist.

Het kan noodzakelijk zijn om de behandeling met Kerendia tijdelijk te staken tijdens een behandeling met trimethoprim of trimethoprim/sulfamethoxazol.

Antihypertensieve geneesmiddelen

Het risico op hypotensie neemt toe met gelijktijdig gebruik van meerdere andere antihypertensieve geneesmiddelen. Bij deze patiënten wordt monitoring van de bloeddruk aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met finerenon (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van finerenon bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Kerendia mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met finerenon noodzakelijk maakt. Als de vrouw zwanger wordt tijdens het gebruik van finerenon, moet zij worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of finerenon/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren is gebleken dat finerenon en zijn metabolieten in melk worden uitgescheiden. Jongen van ratten die via deze route werden blootgesteld, vertoonden bijwerkingen (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Kerendia moet worden gestaakt dan wel niet moet worden gestart, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het

kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van finerenon op de vruchtbaarheid bij mensen. Uit dieronderzoek is een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken bij blootstellingen die hoger zijn dan de maximale blootstelling bij mensen, wat duidt op een geringe klinische relevantie (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kerendia heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerking tijdens behandeling met finerenon was hyperkaliëmie (14,0%). Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen, *Hyperkaliëmie*' hieronder en rubriek 4.4.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van finerenon bij patiënten met chronische nierschade (*chronic kidney disease*, CKD) en diabetes mellitus type 2 (DM2) werd geëvalueerd in 2 fase III-hoofdonderzoeken, FIDELIO-DKD (diabetische nierschade) en FIGARO-DKD. In het FIDELIO-DKD-onderzoek kregen 2.827 patiënten finerenon (10 of 20 mg eenmaal daags) met een gemiddelde behandelingsduur van 2,2 jaar. In het FIGARO-DKD-onderzoek kregen 3.683 patiënten finerenon (10 of 20 mg eenmaal daags) met een gemiddelde behandelingsduur van 2,9 jaar.

De bijwerkingen die werden waargenomen, worden vermeld in tabel 3. Ze worden ingedeeld op basis van de indeling voor systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA en frequentie.

Bijwerkingen zijn volgens hun frequentie gegroepeerd volgens afnemende ernst.

Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie	Hyponatriëmie Hyperurikemie	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	
Onderzoeken		Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd	Hemoglobine verlaagd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hyperkaliëmie

In de gepoolde gegevens van de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD-onderzoeken zijn gevallen van hyperkaliëmie gemeld bij 14,0% van de met finerenon behandelde patiënten in vergelijking met 6,9% van de met placebo behandelde patiënten. In de eerste maand van de behandeling werd in de finerenon-groep in vergelijking met placebo een stijging van de gemiddelde serumkaliumwaarde met 0,17 mmol/l waargenomen ten opzichte van baseline. De gemiddelde serumkaliumwaarde bleef daarna

stabil. De meeste gevallen van hyperkaliëmie waren licht tot matig van aard en verdwenen bij de met finerenon behandelde patiënten.

Ernstige voorvallen van hyperkaliëmie werden vaker gemeld voor finerenon (1,1%) dan voor placebo (0,2%). Serumkaliumconcentraties van > 5,5 mmol/l en > 6,0 mmol/l zijn gemeld bij respectievelijk 16,8% en 3,3% van de met finerenon behandelde patiënten en bij respectievelijk 7,4% en 1,2% van de met placebo behandelde patiënten. Hyperkaliëmie die leidde tot definitieve stopzetting van de behandeling bij patiënten die finerenon kregen, bedroeg 1,7% tegenover 0,6% bij de placebogroep. Ziekenhuisopname als gevolg van hyperkaliëmie in de finerenon-groep bedroeg 0,9% tegenover 0,2% in de placebogroep.

Voor specifieke aanbevelingen, zie rubriek 4.2 en 4.4.

Hypotensie

In de gepoolde gegevens van de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD-onderzoeken zijn gevallen van hypotensie gemeld bij 4,6% van de met finerenon behandelde patiënten in vergelijking met 3,0% van de met placebo behandelde patiënten. Bij 3 patiënten (< 0,1%) werd de behandeling met finerenon definitief stopgezet vanwege hypotensie. Het aantal gevallen van ziekenhuisopname als gevolg van hypotensie was gelijk voor patiënten die finerenon of placebo kregen (< 0,1%).

De meeste gevallen van hypotensie waren licht of matig van aard en verdwenen bij de met finerenon behandelde patiënten. De gemiddelde systolische bloeddruk daalde in maand 1 met 2-4 mmHg en de gemiddelde diastolische bloeddruk met 1-2 mmHg, waarna deze stabiel bleven.

Hyperurikemie

In de gepoolde gegevens van de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD-onderzoeken werd hyperurikemie gemeld bij 5,1% van de met finerenon behandelde patiënten in vergelijking met 3,9% van de met placebo behandelde patiënten. Alle voorvallen waren niet-ernstig en leidden niet tot definitieve stopzetting van de behandeling bij patiënten die finerenon kregen. Vergeleken met placebo werd tot maand 16 in de finerenon-groep een stijging van de gemiddelde serumurinezuurwaarde van 0,3 mg/dl waargenomen ten opzichte van baseline, die na verloop van tijd afzwakte. Voor de gemelde voorvallen van jicht werd geen verschil waargenomen tussen de finerenon-groep en de placebogroep (3,0%).

Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) verlaagd

In de gepoolde gegevens van de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD-onderzoeken zijn gevallen van verlaagde GFR gemeld bij 5,3% van de met finerenon behandelde patiënten in vergelijking met 4,2% van de met placebo behandelde patiënten. Het aantal gevallen van verlaagde GFR die leidden tot definitieve stopzetting van de behandeling was gelijk voor patiënten die finerenone of placebo kregen (0,2%). Het aantal gevallen van ziekenhuisopname als gevolg van verlaagde GFR was gelijk voor patiënten die finerenone of placebo kregen (< 0,1%). De meeste gevallen van verlaagde GFR waren licht of matig van aard en verdwenen bij patiënten die werden behandeld met finerenon. In vergelijking met placebo was bij patiënten die behandeld werden met finerenon sprake van een initiële daling van de eGFR (gemiddeld 2 ml/min/1,73 m²) die na verloop van tijd afzwakte. Deze daling bleek bij ononderbroken voortzetting van de behandeling omkeerbaar te zijn.

Hemoglobine verlaagd

In de gepoolde gegevens van de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD-onderzoeken werd finerenon geassocieerd met een door placebo gecorrigeerde absolute afname van gemiddeld hemoglobine van 0,15 g/dl en van gemiddelde hematocriet van 0,5% na 4 maanden van behandeling. Het aantal gerapporteerde gevallen van anemie was vergelijkbaar voor met finerenon behandelde patiënten (6,5%) en de patiënten behandeld met placebo (6,1%). De frequentie van ernstige voorvallen van anemie was laag bij zowel de patiënten behandeld met finerenon en patiënten behandeld met placebo (0,5%). Veranderingen in hemoglobine en hematocriet waren voorbijgaand van aard en bereikten vergelijkbare niveaus met die waargenomen in de met placebo behandelde groep na ongeveer 24-32 maanden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De meest waarschijnlijke manifestatie van overdosering is naar verwachting hyperkaliëmie. Als hyperkaliëmie ontstaat, moet een standaardbehandeling worden ingesteld.

Het is onwaarschijnlijk dat finerenon efficiënt wordt verwijderd met hemodialyse vanwege de aan plasma-eiwitten gebonden fractie van ongeveer 90%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diuretica, aldosteronantagonisten, ATC-code: C03DA05

Werkingsmechanisme

Finerenon is een niet-steroïdale, selectieve antagonist van de mineralocorticoïdreceptor (MR) die wordt geactiveerd door aldosteron en cortisol en die gentranscriptie reguleert. De binding ervan aan de MR leidt tot een specifiek receptor-ligand-complex dat een blokkerend effect heeft op de rekrutering van transcriptionale coactivatoren, geïmpliceerd in de expressie van pro-inflammatoire en profibrotische mediators.

Farmacodynamische effecten

In FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III-onderzoeken bij volwassen patiënten met CKD en DM2, bedroeg op maand 4 de voor placebo gecorrigeerde, relatieve vermindering van de albumine/creatinine-ratio (UACR) in de urine respectievelijk 31% en 32% bij patiënten die naar finerenon waren gerandomiseerd. Gedurende beide onderzoeken bleef de UACR verminderd.

In ARTS-DN, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter fase IIb-onderzoek bij volwassen patiënten met CKD en DM2, bedroeg op dag 90 de voor placebo gecorrigeerde, relatieve vermindering van de UACR 25% en 38% bij de patiënten die eenmaal daags met respectievelijk 10 mg en 20 mg finerenon werden behandeld.

Elektrofysiologie van het hart

Uit een specifiek QT-onderzoek bij 57 gezonde deelnemers bleek dat finerenon geen effect heeft op de repolarisatie van het hart. Na enkelvoudige doses van 20 mg (therapeutisch) of 80 mg (supratherapeutisch) was er geen indicatie van een verlengend effect van finerenon op de QT/QTc.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het FIDELIO-DKD-onderzoek en het FIGARO-DKD-onderzoek waren onderzoeken naar het effect van finerenon, vergeleken met placebo, op de renale en cardiovasculaire (CV) uitkomsten bij volwassen patiënten met CKD en DM2.

Patiënten moesten een behandeling krijgen volgens de standaardzorg, waaronder een volgens de productinformatie maximale verdraagbare dosis van een *angiotensin-converting enzyme*-remmer (ACE-remmer) of angiotensinereceptorblokker (ARB).

Patiënten met de diagnose hartfalen met verminderde ejectiefractie en *New York Heart Association* II-IV werden uitgesloten vanwege de klasse 1A-aanbeveling voor MRA-behandeling.

In het FIDELIO-DKD-onderzoek kwamen patiënten in aanmerking op basis van bewijs van persisterende albuminurie (> 30 mg/g tot 5.000 mg/g), een eGFR van 25 tot 75 ml/min/ $1,73$ m² en een serumkaliumwaarde van $\leq 4,8$ mmol/l bij de screening.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van tijd tot eerste optreden van nierfalen (gedefinieerd als chronische dialyse of niertransplantatie, of een aanhoudende daling van de eGFR tot < 15 ml/min/ $1,73$ m² gedurende een periode van ten minste 4 weken), een aanhoudende daling van de eGFR met 40% of meer ten opzichte van baseline over een periode van ten minste 4 weken, of renale sterfte. Het belangrijkste secundaire eindpunt was een samenstelling van tijd tot eerste optreden van CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor hartfalen.

In totaal werden 5.674 patiënten gerandomiseerd om ofwel finerenon (N = 2.833) of placebo (N = 2.841) te ontvangen, en werden geïncludeerd in de analyses. De mediane follow-up was 2,6 jaar. Tijdens het verloop van het onderzoek kon de dosis finerenon of placebo, voornamelijk op basis van de serumconcentratie van kalium, worden aangepast tussen 10 mg of 20 mg eenmaal daags. Op maand 24 werd 67% van de proefpersonen die behandeld werden met finerenon, behandeld met 20 mg eenmaal daags, 30% met 10 mg eenmaal daags en was bij 3% de behandeling onderbroken. Op het einde van het onderzoek werd de vitale status verkregen voor 99,7% van de patiënten. 63% van de onderzoekspopulatie was wit, 25% Aziatisch en 5% zwart. De gemiddelde leeftijd bij opname in het onderzoek was 66 jaar en 70% van de patiënten was man. Bij baseline was de gemiddelde eGFR $44,3$ ml/min/ $1,73$ m², waarbij 55% van de patiënten een eGFR van < 45 ml/min/ $1,73$ m² had. De mediane UACR was 852 mg/g en de gemiddelde HbA1c was 7,7%. 46% had een voorgeschiedenis van een atherosclerotische CV-aandoening, 30% een voorgeschiedenis van coronair arterieel vaatlijden, 8% een voorgeschiedenis van hartfalen, en de gemiddelde bloeddruk was 138/76 mmHg. De gemiddelde duur van DM2 bij baseline was 16,6 jaar en een voorgeschiedenis van diabetische retinopathie en diabetische neuropathie werd gemeld bij respectievelijk 47% en 26% van de patiënten. Bij baseline werden vrijwel alle patiënten behandeld met een ACE-remmer (34%) of ARB (66%), en 97% van de patiënten gebruikte een of meer antidiabetische geneesmiddelen (insuline [64%], biguaniden [44%], glucagonachtige peptide-1 [GLP-1-] receptoragonisten [7%], natrium-glucose-cotransporter 2 [SGLT2-] remmers [5%]). De andere geneesmiddelen die het meest werden genomen bij baseline, waren statinen (74%) en calciumantagonisten (63%). Een statistisch significant verschil in het voordeel van finerenon werd aangetoond voor het primaire, samengestelde eindpunt en het belangrijkste secundaire eindpunt (zie figuur 1/tabel 4 hieronder). Het behandelingseffect voor de primaire en de belangrijkste secundaire eindpunten was doorgaans consistent voor alle subgroepen, met inbegrip van regio, eGFR, UACR, systolische bloeddruk (SBD) en HbA1c bij baseline.

In het FIGARO-DKD-onderzoek kwamen patiënten in aanmerking op basis van bewijs van persisterende albuminurie met een UACR van ≥ 30 mg/g tot < 300 mg/g en een eGFR van 25 tot 90 ml/min/ $1,73$ m², of een UACR van ≥ 300 mg/g en een eGFR van ≥ 60 ml/min/ $1,73$ m² bij de screening. Patiënten moesten een serumkaliumwaarde van $\leq 4,8$ mmol/l hebben bij de screening.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van tijd tot eerste optreden van CV overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor hartfalen. Het secundaire eindpunt was een samenstelling van tijd tot nierfalen, een aanhoudende daling van de eGFR met 40% of meer ten opzichte van baseline over een periode van ten minste 4 weken, of renale sterfte.

In totaal werden 7.352 patiënten gerandomiseerd om ofwel finerenon (N = 3.686) of placebo (N = 3.666) te ontvangen en geïncludeerd in de analyses. De mediane follow-up was 3,4 jaar. Tijdens het verloop van het onderzoek kon de dosis finerenon of placebo worden aangepast tussen 10 mg en 20 mg eenmaal daags, voornamelijk op basis van de serumkaliumconcentratie. Op maand 24 werd 82% van de proefpersonen die behandeld werden met finerenon behandeld met 20 mg eenmaal daags, 15% met 10 mg eenmaal daags en was bij 3% de behandeling onderbroken. Op het einde van het onderzoek werd de vitale status verkregen voor 99,8% van de patiënten. 72% van de onderzoekspopulatie had een witte huidskleur, 20% was Aziatisch en 4% had een donkere huidskleur.

De gemiddelde leeftijd bij opname in het onderzoek was 64 jaar en 69% van de patiënten was man. Bij baseline was de gemiddelde eGFR 67,8 ml/min/1,73 m², waarbij 62% van de patiënten een eGFR van ≥ 60 ml/min/1,73 m² had. De mediane UACR was 308 mg/g en de gemiddelde HbA1c was 7,7%. 45% van de patiënten had een voorgeschiedenis van een atherosclerotische CV aandoening, 8% een voorgeschiedenis van hartfalen, en de gemiddelde bloeddruk was 136/77 mmHg. De gemiddelde duur van DM2 bij baseline was 14,5 jaar en een voorgeschiedenis van diabetische retinopathie en diabetische neuropathie werd gemeld bij respectievelijk 31% en 28% van de patiënten. Bij baseline werden vrijwel alle patiënten behandeld met een ACE-remmer (43%) of ARB (57%), en 98% van de patiënten gebruikte een of meer antidiabetische geneesmiddelen (insuline [54%], biguaniden [69%], GLP-1-receptoragonisten [7%], SGLT2-remmers [8%]). De andere geneesmiddelen die het meest werden genomen bij baseline waren statinen (71%).

Een statistisch significant verschil in het voordeel van finerenon werd aangetoond voor het CV primaire, samengestelde eindpunt (zie figuur 2/tabel 5 hieronder). Het behandelingseffect voor het primaire eindpunt was consistent voor alle subgroepen, met inbegrip van regio, eGFR, UACR, SBD en HbA1c bij baseline.

Een lagere incidentie van de secundaire samengestelde uitkomst van nierfalen, een aanhoudende daling van de eGFR met 40% of meer of renale sterfte werd waargenomen in de finerenon-groep vergeleken met placebo, hoewel dit verschil geen statistische significantie bereikte (zie tabel 5 hieronder). Het behandelingseffect voor het secundaire samengestelde eindpunt voor de nieren was consistent voor alle subgroepen van eGFR bij baseline, maar voor de subgroep van patiënten met UACR < 300 mg/g bedroeg de HR 1,16 (95% BI 0,91; 1,47) en voor de subgroep van patiënten met UACR ≥ 300 mg/g bedroeg de HR 0,74 (95% BI 0,62; 0,90). Aanvullende vooraf gespecificeerde secundaire eindpunten voor tijd-tot-voorval worden in tabel 5 gegeven.

Tabel 4: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor tijd-tot-voorval (en de individuele componenten ervan) in fase III-onderzoek FIDELIO-DKD

	Kerendia* (N = 2.833)		Placebo (N = 2.841)		Behandelingseffect
	N (%)	Voorvallen/ 100 pjr	N (%)	Voorvallen/ 100 pjr	HR (95%-BI)
Primair renaal samengesteld eindpunt en de componenten ervan					
Samenstelling van nierfalen, aanhoudende daling van de eGFR met $\geq 40\%$ of renale sterfte	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
Nierfalen	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
Aanhoudende daling van de eGFR met $\geq 40\%$	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
Renale sterfte	2 (< 0,1)	-	2 (< 0,1)	-	-
Belangrijkste secundair CV samengesteld eindpunt en de componenten ervan					
Samenstelling van CV overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor hartfalen	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
CV overlijden	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
Niet-fataal MI	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
Niet-fatale beroerte	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
Ziekenhuisopname voor hartfalen	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)
Secundaire werkzaamheidseindpunten					
Mortaliteit door alle oorzaken	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07)**
Ziekenhuisopname voor alle oorzaken	1.263 (44,6)	22,56	1.321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02)**
Samenstelling van nierfalen, aanhoudende daling van de eGFR met $\geq 57\%$ of renale sterfte	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90)**

* Behandeling met 10 of 20 mg eenmaal daags als aanvulling op volgens de productinformatie verdraagbare maximumdoses van een ACE-remmer of ARB.

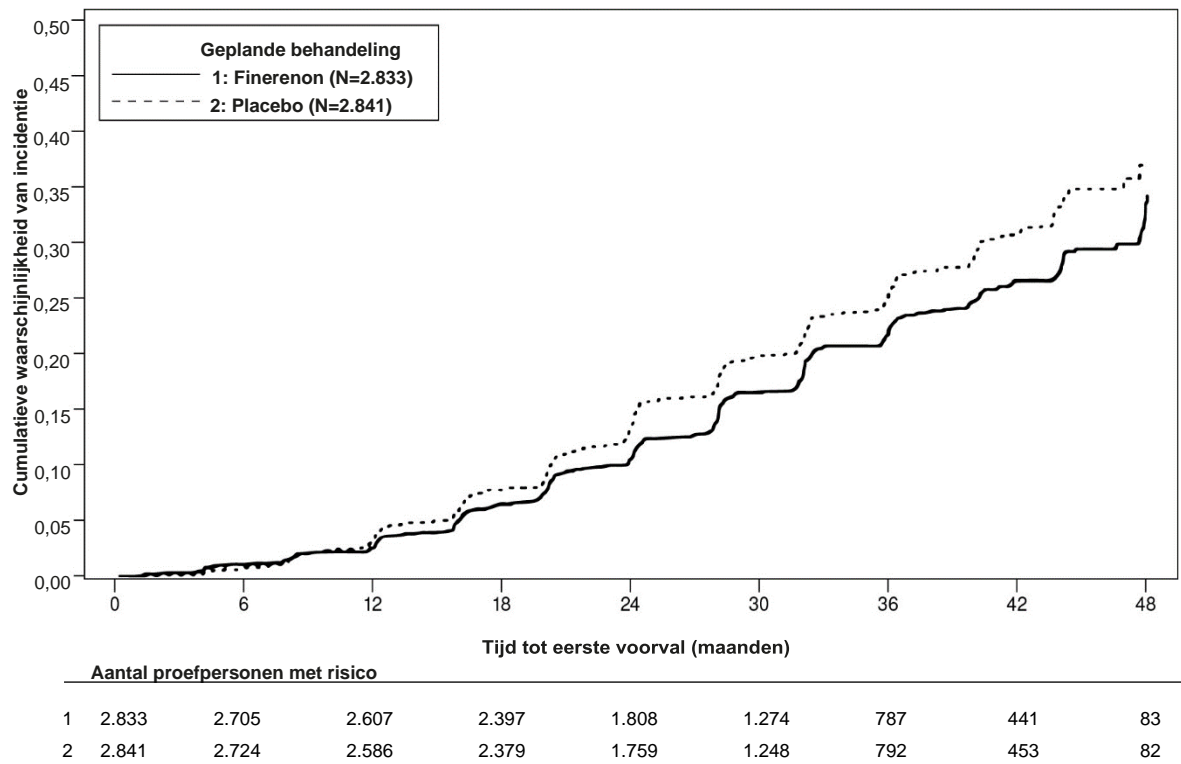
** p = niet statistisch significant na aanpassing voor multiplicititeit

BI: betrouwbaarheidsinterval

HR: *hazard ratio*

pjr: patiëntjaren

Figuur 1: Tijd tot eerste optreden van nierfalen, aanhoudende daling van de eGFR met $\geq 40\%$ t.o.v. baseline of renale sterfte in het FIDELIO-DKD-onderzoek



Tabel 5: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor tijd-tot-voorval (en de individuele componenten ervan) in fase III-onderzoek FIGARO-DKD

	Kerendia* (N = 3.686)		Placebo (N = 3.666)		Behandelingseffect HR (95%-BI)
	N (%)	Voorvallen/ 100 pjr	N (%)	Voorvallen/ 100 pjr	
Primair CV samengesteld eindpunt en de componenten ervan					
Samenstelling van CV overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor hartfalen	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76; 0,98) p = 0,0264
CV overlijden	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74; 1,09)
Niet-fataal MI	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76; 1,31)
Niet-fatale beroerte	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74; 1,26)
Ziekenhuisopname voor hartfalen	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56; 0,90)
Secundair renaal samengesteld eindpunt en de componenten ervan					
Samenstelling van nierfalen, aanhoudende daling van de eGFR met $\geq 40\%$ of renale sterfte	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76; 1,01) p = 0,0689**
Nierfalen	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49; 1,05)
Aanhoudende daling van de GFR met $\geq 40\%$	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75; > 1,00)
Renale sterfte	0	-	2 (< 0,1)	-	-
Secundaire werkzaamheidseindpunten					
Mortaliteit door alle oorzaken	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77; 1,04)**
Ziekenhuisopname voor alle oorzaken	1.573 (42,7)	16,91	1.605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90; 1,04)**
Samenstelling van nierfalen, aanhoudende daling van de eGFR met $\geq 57\%$ of renale sterfte	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60; 0,99)**

* Behandeling met 10 of 20 mg eenmaal daags als aanvulling op de volgens de productinformatie verdraagbare maximumdoses van een ACE-remmer of ARB.

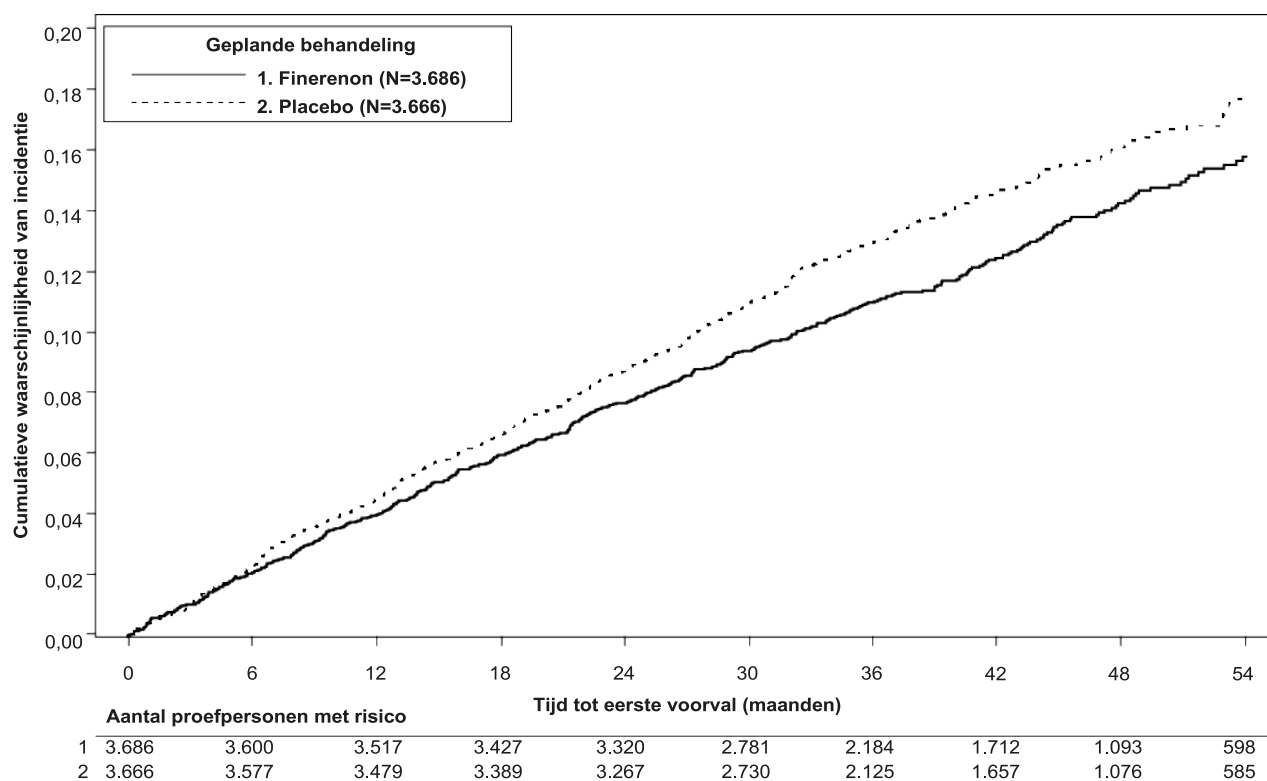
** niet statistisch significant na aanpassing voor multipliciteit

BI: betrouwbaarheidsinterval

HR: *hazard ratio*

pjr: patiëntjaren

Figuur 2: Tijd tot eerste optreden van CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor hartfalen in het FIGARO-DKD-onderzoek



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kerendia in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten bij de behandeling van chronische nierschade (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt finerenon vrijwel volledig geabsorbeerd. De absorptie vindt snel plaats, waarbij maximale plasmaconcentraties (C_{max}) optreden tussen 0,5 en 1,25 uur na inname van de tablet in nuchtere toestand. De absolute biologische beschikbaarheid van finerenon is 43,5% vanwege het *first-pass*-metabolisme in de darmwand en de lever. Finerenon is een substraat van het effluxtransporteiwit P-glycoproteïne *in vitro*, wat evenwel door de hoge permeabiliteit van finerenon niet als relevant wordt beschouwd voor de *in vivo*-absorptie ervan.

Effect van voedsel

Inname met vetrijk, calorierijk voedsel leidde tot een stijging van de AUC met 21% bij finerenon, een daling van de C_{max} met 19% en een verlenging tot 2,5 uur voor de tijd om de C_{max} te bereiken. Aangezien dit niet als klinisch relevant wordt beschouwd, kan finerenon met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het distributievolume bij *steady state* ($V_{d,ss}$) van finerenon is 52,6 l. *In vitro* is de binding van finerenon aan humaan plasma-eiwit 91,7%, waarbij serumalbumine het belangrijkste eiwit van de binding is.

Biotransformatie

Ongeveer 90% van het metabolisme van finerenon wordt gemedieerd door CYP3A4 en 10% door CYP2C8. Er werden vier belangrijke metabolieten in plasma gevonden. Alle metabolieten zijn farmacologisch inactief.

Eliminatie

De eliminatie van finerenon uit plasma vindt snel plaats met een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 2 tot 3 uur. De systemische klaring van finerenon uit het bloed bedraagt ongeveer 25 l/uur. Ongeveer 80% van de toegediende dosis werd uitgescheiden via de urine en ongeveer 20% van de dosis werd uitgescheiden via feces. De uitscheiding vond vrijwel uitsluitend plaats in de vorm van metabolieten, terwijl de uitscheiding van ongewijzigd finerenon beperkt was (< 1% van de dosis in de urine vanwege de glomerulaire filtratie; < 0,2% in feces).

Lineariteit

De farmacokinetiek van finerenon is lineair voor het gehele onderzochte dosisbereik van 1,25 tot 80 mg, gegeven als tabletten in enkelvoudige toediening.

Speciale populaties

Ouderen

Van de 2.827 patiënten die finerenon kregen in het FIDELIO-DKD-onderzoek was 58% van de patiënten 65 jaar en ouder, en 15% was 75 jaar en ouder. Van de 3.683 patiënten die finerenon kregen in het FIGARO-DKD-onderzoek was 52% van de patiënten 65 jaar en ouder, en 13% was 75 jaar en ouder.

In beide onderzoeken werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

In een fase I-onderzoek (N = 48) vertoonden oudere gezonde deelnemers (≥ 65 jaar) hogere plasmaconcentraties van finerenon dan jongere gezonde deelnemers (≤ 45 jaar), waarbij de gemiddelde AUC- en C_{max} -waarden respectievelijk 34% en 51% hoger waren bij de ouderen (zie rubriek 4.2). Farmacokinetische populatieanalyses identificeerden leeftijd niet als een covariabele voor de AUC of de C_{max} van finerenon.

Nierfunctiestoornis

Een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] 60 tot < 90 ml/min) had geen invloed op de AUC en de C_{max} van finerenon.

In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (CrCl ≥ 90 ml/min) was het effect van een matige nierfunctiestoornis (CrCl 30 tot < 60 ml/min) of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) op de AUC van finerenon vergelijkbaar, met stijgingen met 34-36%. Een matige of ernstige nierfunctiestoornis had geen effect op de C_{max} (zie rubriek 4.2).

Vanwege de sterke binding aan plasma-eiwit wordt niet verwacht dat finerenon met dialyse kan worden verwijderd.

Leverfunctiestoornis

Er was geen verandering in blootstelling aan finerenon bij cirrotische patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Bij cirrotische patiënten met een matige leverfunctiestoornis waren de totale en ongebonden AUC van finerenon toegenomen met respectievelijk 38% en 55%, terwijl er geen verandering in de C_{max} werd waargenomen in vergelijking met gezonde controledelnemers (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Lichaamsgewicht

Farmacokinetische populatieanalyses identificeerden lichaamsgewicht als een covariabele voor de C_{max} van finerenon. De C_{max} van een proefpersoon met een lichaamsgewicht van 50 kg werd geschat 38% tot 51% hoger te zijn dan bij een proefpersoon met een lichaamsgewicht van 100 kg. Een dosisaanpassing op basis van lichaamsgewicht is niet gerechtvaardigd (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

De relatie concentratie-effect in de loop van de tijd voor UACR werd gekenmerkt door een model van maximaal effect, wat duidt op saturatie bij hoge blootstellingen. De door het model voorspelde tijd om het volledige geneesmiddeleffect bij *steady state* te bereiken voor de UACR bedroeg 138 dagen. De farmacokinetische halfwaardetijd bedroeg 2-3 uur en de farmacokinetische *steady state* werd na 2 dagen bereikt, wat duidt op een indirect en vertraagd effect op farmacodynamische responsen.

Klinische onderzoeken zonder relevante geneesmiddeleninteracties

Gelijktijdig gebruik van gemfibrozil (600 mg tweemaal daags), een krachtige remmer van CYP2C8, leidde tot een 1,1-voudige en 1,2-voudige stijging van respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde C_{max} van finerenon. Dit wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Voorafgaande en gelijktijdige behandeling met de protonpompremmer omeprazol (40 mg eenmaal daags) had geen effect op de gemiddelde AUC en de gemiddelde C_{max} van finerenon.

Gelijktijdig gebruik van de antacida aluminiumhydroxide en magnesiumhydroxide (70 mVal) had geen effect op de gemiddelde AUC van finerenon en verlaagde de gemiddelde C_{max} van finerenon met 19%. Dit wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

In vivo had een schema met meerdere doses van 20 mg finerenon, eenmaal daags gegeven gedurende 10 dagen, geen relevant effect op de AUC van het CYP3A4-probesubstraat midazolam. Bijgevolg kan een klinisch relevant remmend of inducerend effect van CYP3A4 door finerenon worden uitgesloten.

Een enkele dosis van 20 mg finerenon had ook geen klinisch relevant effect op de AUC en de C_{max} van het CYP2C8-probesubstraat repaglinide. Finerenon heeft dus geen remmend effect op CYP2C8.

De afwezigheid van wederzijdse farmacokinetische interactie werd aangetoond tussen finerenon en het CYP2C9-substraat warfarine en tussen finerenon en het P-gp-substraat digoxine.

Meervoudige doses van 40 mg finerenon eenmaal daags hadden geen klinisch relevant effect op de AUC en de C_{max} van rosuvastatine, een substraat van het borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein*, BCRP) en organisch-anion-transporterende polypeptiden (*organic anion transporting polypeptides*, OATP).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij een enkele dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, fototoxiciteit, carcinogeen potentieel, en de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij honden werd een verminderd gewicht en een geringere grootte van de prostaat waargenomen bij een $AUC_{ongebonden}$ van ongeveer 10 tot 60 keer die bij mensen. De dosis zonder bevindingen geeft een veiligheidsmarge van ongeveer 2.

Carcinogeen potentieel

In 2 jaar durende onderzoeken naar de carcinogeniciteit vertoonde finerenon geen carcinogeen potentieel bij mannelijke en vrouwelijke ratten of vrouwelijke muizen. Bij mannelijke muizen leidde finerenon tot een toename van een adenoom van leydigcellen bij doses die 26 keer de AUC_{ongebonden} bij mensen vertegenwoordigden. Een dosis die 17 keer de AUC_{ongebonden} bij mensen vertegenwoordigde, veroorzaakte geen tumoren. Op basis van de bekende gevoeligheid van knaagdieren voor het ontwikkelen van deze tumoren en het op de farmacologie gebaseerde mechanisme bij supratherapeutische doses evenals adequate veiligheidsmarges, is de toename van tumoren van leydigcellen bij mannelijke muizen niet klinisch relevant.

Toxiciteit voor de ontwikkeling

Bij het embryofetale toxiciteitsonderzoek bij ratten leidde finerenon tot een verminderd gewicht van de placenta en tot tekenen van toxiciteit voor de foetus, waaronder een verminderd gewicht van de foetus en vertraagde ossificatie bij een voor het moederdier toxische dosis van 10 mg/kg/dag, wat overeenkomt met een AUC_{ongebonden} die het 19-voud is van die bij mensen. Bij 30 mg/kg/dag was de incidentie van variaties in de ingewanden en het skelet toegenomen (licht oedeem, verkorte navelstreng, enigszins vergrote fontanel) en vertoonde één foetus complexe misvormingen, waaronder een zeldzame misvorming (dubbele aortaboog), bij een AUC_{ongebonden} die ongeveer het 25-voud was van die bij mensen. De doses waarbij geen bevindingen werden vastgesteld (lage dosis bij ratten, hoge dosis bij konijnen), gaven veiligheidsmarges die het 10- tot 13-voud waren van die voor AUC_{ongebonden}. Daarom geven de bevindingen bij ratten geen aanleiding tot grotere bezorgdheid voor schadelijke effecten voor de foetus.

Wanneer ratten in het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit werden blootgesteld tijdens de dracht en de lactatie, werden bij jongen meer gevallen van mortaliteit en andere bijwerkingen (lager gewicht van de jongen, vertraagd ontvouwen van de oorschelp) waargenomen, bij ongeveer het 4-voud van de AUC_{ongebonden} die bij mensen wordt verwacht. Bovendien vertoonden de nakomelingen een enigszins toegenomen locomotorische activiteit, maar geen andere neurologische gedragsveranderingen vanaf ongeveer het 4-voud van de AUC_{ongebonden} die bij mensen wordt verwacht. De dosis waarbij er geen bevindingen werden vastgesteld, gaf een veiligheidsmarge van ongeveer 2 voor AUC_{ongebonden}. De toegenomen locomotorische activiteit bij nakomelingen kan duiden op een potentieel risico voor de foetus. Vanwege de bevindingen bij jongen kan bovendien een risico voor de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, niet worden uitgesloten.

Vrouwelijke vruchtbaarheid

Finerenon leidde tot een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid (verminderd aantal *corpora lutea* en innestelingsplaatsen) alsook tot tekenen van vroege toxiciteit voor het embryo (toegenomen verlies na innesteling en verminderd aantal levensvatbare foetussen) bij ongeveer het 21-voud van de AUC_{ongebonden} bij mensen. Bovendien werd een verminderd gewicht van de eierstokken vastgesteld bij ongeveer het 17-voud van de AUC_{ongebonden} bij mensen. Er werden geen effecten vastgesteld op de vrouwelijke vruchtbaarheid en de vroege ontwikkeling van het embryo bij het 10-voud van de AUC_{ongebonden} bij mensen. Daarom zijn de bevindingen bij vrouwelijke ratten van gering klinisch belang (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Cellulose, microkristallijn
Croscarmellose natrium
Hypromellose 2910
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat

Omhuiling van de tablet

Hypromellose 2910
Titaandioxide
Talk

Kerendia 10 mg filmomhulde tabletten
Rood ijzeroxide (E 172)

Kerendia 20 mg filmomhulde tabletten
Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium, met vermelding van de dagen, met 14 filmomhulde tabletten. Verpakkingsgrootten met 14, 28 of 98 filmomhulde tabletten.
Doorzichtige, geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium met 10 x 1 filmomhulde tabletten. Verpakkingsgrootte met 100 x 1 filmomhulde tabletten.
Witte, ondoorzichtige fles van HDPE met witte, ondoorzichtige kindveilige schroefdop van polypropyleen met afsluitende inleg. Verpakkingsgrootte met 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Kerendia 10 mg filmomhulde tabletten

EU/1/21/1616/001-005

Kerendia 20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/21/1616/006-010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor 10 mg (blisterverpakkingen en fles)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 10 mg filmomhulde tabletten
finerenon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 10 mg finerenon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 × 1 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1616/001 - 14 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/21/1616/002 - 28 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/21/1616/003 - 98 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/21/1616/004 - 100 x 1 tabletten (geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking)
EU/1/21/1616/005 - 100 tabletten (fles)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kerendia 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET voor 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 10 mg filmomhulde tabletten
finerenon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 10 mg finerenon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1616/005 - 100 tabletten (fles)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING voor 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 10 mg tabletten
finerenon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG (*Logo*)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma di woe don vrij zat zon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING voor 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 10 mg tabletten
finerenon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG (*Logo*)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor 20 mg (blisterverpakkingen en fles)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 20 mg filmomhulde tabletten
finerenon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 20 mg finerenon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 × 1 filmomhulde tablet
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1616/006 - 14 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/21/1616/007 - 28 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/21/1616/008 - 98 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/21/1616/009 - 100 x 1 tabletten (geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking)
EU/1/21/1616/010 - 100 tabletten (fles)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kerendia 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET voor 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 20 mg filmomhulde tabletten
finerenon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 20 mg finerenon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1616/010 - 100 tabletten (fles)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING voor 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 20 mg tabletten
finerenon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG (*Logo*)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma di woe don vrij zat zon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING voor 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kerendia 20 mg tabletten
finerenon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG (*Logo*)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kerendia 10 mg filmomhulde tabletten

Kerendia 20 mg filmomhulde tabletten

finerenon

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kerendia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kerendia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kerendia bevat de werkzame stof finerenon. Finerenon werkt door de werking te blokkeren van bepaalde hormonen (mineralocorticoiden) die uw nieren en uw hart kunnen beschadigen.

Kerendia wordt gebruikt voor de **behandeling van volwassenen met chronische nierschade** (met een abnormale aanwezigheid van het eiwit albumine in de urine) bij diabetes mellitus type 2 (suikerziekte).

‘Chronische nierschade’ is een langdurige aandoening. Uw nieren kunnen steeds slechter afvalstoffen en vloeistoffen uit uw bloed verwijderen.

Bij diabetes mellitus type 2 kan uw lichaam de suikerwaarden in uw bloed niet normaal houden. Uw lichaam maakt onvoldoende van het hormoon insuline aan of kan de insuline niet goed gebruiken. Dit leidt tot een hoge waarde van suiker in uw bloed.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt geneesmiddelen die behoren tot de groep van ‘krachtige CYP3A4-remmers’, bijvoorbeeld
 - **itraconazol** of **ketoconazol** (om schimmelinfecties te behandelen)
 - **ritonavir**, **nelfinavir** of **cobicistat** (om een hiv-infectie te behandelen)
 - **claritromycine**, **telitromycine** (om bacteriële infecties te behandelen)
 - **nefazodon** (om depressie te behandelen).
- U heeft de **ziekte van Addison** (dat is een ziekte waarbij uw lichaam niet genoeg van de hormonen ‘cortisol’ en ‘aldosteron’ maakt).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u

- ooit is verteld dat u een hoge kaliumwaarde in uw bloed heeft.
- een sterk verminderde nierfunctie of nierfalen heeft.
- matige of ernstige leverproblemen heeft.
- mild, matig of ernstig hartfalen heeft. Dan pompt uw hart het bloed niet zo goed rond als het zou moeten. Het pompt niet genoeg bloed uit het hart bij één hartslag.

Bloedonderzoeken

Deze onderzoeken **controleren uw kaliumwaarde en hoe goed uw nieren werken.**

Aan de hand van de resultaten van uw bloedonderzoeken beslist uw arts of u Kerendia kunt gaan gebruiken.

Nadat u dit middel 4 weken heeft ingenomen, moet u meer bloedonderzoeken laten doen.

Het is mogelijk dat uw arts uw bloed op andere tijdstippen laat onderzoeken, bijvoorbeeld wanneer u bepaalde geneesmiddelen gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat nog niet bekend is of het veilig en werkzaam is bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kerendia nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts zal u vertellen welke geneesmiddelen u kunt gebruiken. Het is mogelijk dat uw arts uw bloed moet laten onderzoeken om zeker te zijn.

U mag geen geneesmiddelen gebruiken die behoren tot de groep van ‘krachtige CYP3A4-remmers’ terwijl u Kerendia gebruikt (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).

Neem contact op met uw arts of apotheker **als u** andere geneesmiddelen **gebruikt** terwijl u Kerendia gebruikt, met name

- als u bijvoorbeeld het volgende gebruikt
 - **amiloride** of **triamteren** (om overtollig water met de urine uit uw lichaam te verwijderen)
 - **eplerenon, esaxerenon, spironolacton** of **canrenon** (geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met finerenon)
 - **trimethoprim** of een **combinatie van trimethoprim met sulfamethoxazol** (om bacteriële infecties te behandelen)
 - **kaliumsupplementen**, met inbegrip van bepaalde zoutvervangende middelen
- of als u andere geneesmiddelen gebruikt die de kaliumwaarde in uw bloed kunnen verhogen. Het is mogelijk dat deze geneesmiddelen niet veilig zijn voor u.
- als u bijvoorbeeld het volgende gebruikt
 - **erytromycine** (om bacteriële infecties te behandelen)
 - **verapamil** (om een hoge bloeddruk, pijn op de borst en een snelle hartslag te behandelen)
 - **fluvoxamine** (om depressie en een ‘obsessief-compulsieve stoornis’ te behandelen)
 - **rifampicine** (om bacteriële infecties te behandelen)
 - **carbamazepine, fenytoïne** of **fenobarbital** (om epilepsie te behandelen)
 - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*) (een kruidengeneesmiddel om depressie te behandelen)
 - **efavirenz** (om een hiv-infectie te behandelen)

of als u andere geneesmiddelen gebruikt die behoren tot dezelfde groepen van geneesmiddelen als die hierboven worden vermeld (bepaalde ‘CYP3A4-remmers’ en ‘CYP3A4-inductoren’). U kunt meer bijwerkingen krijgen, of Kerendia kan anders werken dan verwacht.

- als u meerdere andere **geneesmiddelen** gebruikt **die uw bloeddruk verlagen**. Uw arts moet mogelijk uw bloeddruk in de gaten houden.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruit/pompelmoes eten of grapefruitsap/pompelmoessap drinken zolang u dit middel gebruikt.

Als u dat wel doet, is het mogelijk dat er te veel finerenon in uw bloed terecht komt. **Het is mogelijk dat u meer bijwerkingen krijgt** (mogelijke bijwerkingen staan in rubriek 4).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

U mag dit geneesmiddel **niet innemen** tijdens de zwangerschap, **tenzij** uw arts zegt dat dit duidelijk noodzakelijk is. Er kan een risico zijn voor uw ongeboren baby. Uw arts zal dit met u bespreken.

U moet **betrouwbare anticonceptie gebruiken** als u zwanger kunt worden. Uw arts zal u uitleggen welk type anticonceptie u kunt gebruiken.

Borstvoeding

U mag **geen borstvoeding geven** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het kan schadelijk zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Kerendia bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Kerendia bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

De aanbevolen en de **dagelijkse maximumdosis** van dit geneesmiddel is **1 tablet van 20 mg**.

- Neem altijd **eenmaal per dag 1 tablet** in. Elke tablet bevat 10 mg of 20 mg finerenon.
- De **startdosis** is afhankelijk van hoe goed uw nieren werken. Om dit te bepalen, zal uw arts uw bloed laten testen. De resultaten helpen uw arts te bepalen of u kunt starten met **1 tablet van 20 mg of 10 mg** eenmaal per dag.
- **Na 4 weken** zal uw arts uw bloed opnieuw laten testen. Uw arts bepaalt de juiste dosis voor u. Dat kan **1 tablet van 20 mg of 10 mg** eenmaal per dag zijn.
Uw arts kan u ook vertellen dat u tijdelijk of helemaal moet stoppen met Kerendia.

Uw arts kan na uw **bloedonderzoek** beslissen om uw **behandeling te veranderen**. Zie 'Bloedonderzoeken' in rubriek 2 voor meer informatie.

Hoe moet u dit geneesmiddel innemen?

Neem Kerendia in via uw mond. Neem Kerendia elke dag op hetzelfde tijdstip in. Dit maakt het gemakkelijker voor u om eraan te denken.

Slik de tablet in zijn geheel door.

- U kunt de tablet met een glas water innemen.
- U kunt de tablet met of zonder voedsel innemen.
- U mag de tablet niet met grapefruitsap/pompelmoessap of grapefruit/pompelmoes innemen. Zie 'Waarop moet u letten met eten en drinken?' in rubriek 2 voor meer informatie.

Als u de tablet niet in zijn geheel kunt doorslikken, kunt u deze fijnmaken.

- Meng de fijngemaakte tablet met water of zacht voedsel, zoals appelmoes.
- Neem dat onmiddellijk in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts of apotheker als u denkt dat u te veel van dit middel heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten uw tablet in te nemen op uw gebruikelijke tijdstip die dag

- ▶ neem de tablet in zodra u dat die dag merkt.

Als u een dag heeft overgeslagen

- ▶ neem de volgende tablet de volgende dag in, op uw gebruikelijke tijdstip.

Neem geen 2 tabletten om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U mag pas stoppen met het innemen van dit middel als uw arts u dat heeft gezegd.

Uw arts kan dit beslissen na onderzoeken op uw bloed.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die uw arts mogelijk ziet in de resultaten van uw bloedonderzoeken

zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- te veel kalium in het bloed (hyperkaliëmie)
Bij te veel kalium in uw bloed kunt u last hebben van zwakte of moe voelen, misselijkheid (nausea), een doof gevoel in uw handen en lippen, spierkrampen, tragere polsslag.

vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- te weinig zout (natrium) in het bloed (hyponatriëmie)
Bij te weinig natrium in uw bloed kunt u last hebben van misselijkheid (nausea), moe voelen, hoofdpijn, verward zijn, zwakke spieren, spiersamentrekkingen of kramp in uw spieren.
- de nieren kunnen het bloed minder goed filteren (verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid).
- te veel urinezuur in het bloed (hyperurikemie)

soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- vermindering van de hoeveelheid van een eiwit (hemoglobine) dat in uw rode bloedcellen zit.

Overige bijwerkingen

vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloeddruk (hypotensie)
Bij een lage bloeddruk kunt u last hebben van duizeligheid, een licht gevoel in uw hoofd, flauwvallen.
- jeuk (pruritus).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking, het flesetiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is finerenon.
 - Elke tablet van Kerendia **10 mg filmomhulde tabletten** bevat 10 mg finerenon.
 - Elke tablet van Kerendia **20 mg filmomhulde tabletten** bevat 20 mg finerenon.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: microkristallijne cellulose, croscarmellose, natriumlaurylsulfaat. Zie 'Kerendia bevat lactose' en 'Kerendia bevat natrium' in rubriek 2 voor meer informatie.
 - Tabletomhulling: hypromellose 2910, titaandioxide, talk, rood ijzeroxide (E 172, alleen in Kerendia **10 mg filmomhulde tabletten**), geel ijzeroxide (E 172, alleen in Kerendia **20 mg filmomhulde tabletten**).

Hoe ziet Kerendia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kerendia **10 mg filmomhulde tabletten** (tabletten) zijn roze en langwerpig ovaal, 10 mm lang en 5 mm breed, gemarkeerd met '10' aan één zijde en 'FI' aan de andere zijde.

Kerendia **20 mg filmomhulde tabletten** (tabletten) zijn geel en langwerpig ovaal, 10 mm lang en 5 mm breed, gemarkeerd met '20' aan één zijde en 'FI' aan de andere zijde.

Kerendia is verkrijgbaar in dozen met

- 14, 28 of 98 filmomhulde tabletten.
Elke doorzichtige blisterverpakking, met vermelding van de dagen, bevat 14 filmomhulde tabletten.
- 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Elke geperforeerde, doorzichtige eenheidsdosisblisterverpakking bevat 10 filmomhulde tabletten.

- 100 filmomhulde tabletten in een plastic fles.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.