



Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kerendia 10 mg Filmtabletten
Kerendia 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kerendia 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Finerenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 45 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Kerendia 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Finerenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 40 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Kerendia 10 mg Filmtabletten

Rosafarbene, länglich-ovale Filmtablette, 10 mm lang und 5 mm breit, mit der Prägung „10“ auf einer Seite und „F1“ auf der anderen Seite.

Kerendia 20 mg Filmtabletten

Gelbe, länglich-ovale Filmtablette, 10 mm lang und 5 mm breit, mit der Prägung „20“ auf einer Seite und „F1“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

Für Studienergebnisse zu renalen und kardiovaskulären Ereignissen, siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg Finerenon einmal täglich.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 20 mg Finerenon einmal täglich.

Einleitung der Behandlung

Zur Feststellung, ob mit der Finerenon-Behandlung begonnen werden darf, und zur Ermittlung der Anfangsdosis müssen das Serumkalium und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bestimmt werden.

Bei einem Serumkalium-Wert von $\leq 4,8$ mmol/l kann die Behandlung mit Finerenon begonnen werden. Für Angaben zur Überwachung

des Serumkaliums siehe „Fortsetzung der Behandlung“ weiter unten.

Bei einem Serumkalium-Wert von $> 4,8$ bis $5,0$ mmol/l kann der Beginn der Finerenon-Behandlung unter zusätzlicher Überwachung des Serumkaliums während der ersten 4 Wochen auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkalium-Spiegels erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einem Serumkalium-Wert von $> 5,0$ mmol/l sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Anfangsdosis von Finerenon ergibt sich aus der eGFR wie in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Einleitung der Behandlung mit Finerenon und empfohlene Dosis

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Anfangsdosis (einmal täglich)
≥ 60	20 mg
≥ 25 bis < 60	10 mg
< 25	Nicht empfohlen

Fortsetzung der Behandlung

Serumkalium und eGFR müssen 4 Wochen nach Beginn bzw. Wiederaufnahme der Finerenon-Behandlung oder einer Dosiserhöhung von Finerenon (siehe Tabelle 2 zur Fortsetzung der Finerenon-Behandlung und Dosisanpassung) erneut gemessen werden. Danach muss das Serumkalium in regelmäßigen Abständen und nach Bedarf auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkalium-Spiegels erneut gemessen werden.

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

Siehe Tabelle 2

Vergessene Dosis

Eine vergessene Dosis ist einzunehmen, sobald der Patient dies bemerkt, jedoch nur, wenn dies am selben Tag geschieht. Der Patient darf nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Beginn der Behandlung

Bei Patienten mit einer eGFR von < 25 ml/min/1,73 m² sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden, da nur begrenzte klinische Daten vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Fortsetzung der Behandlung

Bei Patienten mit einer eGFR von ≥ 15 ml/min/1,73 m² kann die Behandlung mit Finerenon mit Dosisanpassung auf Basis der Serumkalium-Werte fortgesetzt werden. Die eGFR ist 4 Wochen nach Behandlungsbeginn zu messen, um zu bestimmen, ob die Anfangsdosis auf die empfohlene Tagesdosis von 20 mg angehoben werden kann (siehe „Dosierung, Fortsetzung der Behandlung“ und Tabelle 2).

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte die Finerenon-Behandlung bei Patienten mit Progression zur terminalen Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit

- schwerer Leberfunktionsstörung:
Eine Behandlung mit Finerenon sollte nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es liegen keine Daten vor.
- mittelschwerer Leberfunktionsstörung:
Es ist keine anfängliche Dosisanpassung erforderlich. Eine zusätzliche Überwachung des Serumkaliums und Anpassung der Überwachung entsprechend der Patientencharakteristika sind zu erwägen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- leichter Leberfunktionsstörung:
Es ist keine anfängliche Dosisanpassung erforderlich.

Begleitmedikation

Bei Patienten, die Finerenon zusammen mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren, Kaliumergänzungsmitteln, Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol einnehmen, ist eine zusätzliche Überwachung des Serumkaliums sowie die Anpassung der Überwachung auf Basis der Patientencharakteristika zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlungsentscheidungen für Finerenon sind anhand von Tabelle 2 zu treffen („Dosierung, Fortsetzen der Behandlung“).

Bei Patienten, die Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol einnehmen müssen, muss Finerenon unter Umständen vorübergehend abgesetzt werden. Für wei-

Tabelle 2: Fortsetzung der Finerenon-Behandlung und Dosisanpassung

		Derzeitige Finerenon-Dosis (einmal täglich)	
		10 mg	20 mg
Derzeitiger Serumkalium-Wert (mmol/l)	$\leq 4,8$	Auf 20 mg Finerenon einmal täglich erhöhen*	20 mg einmal täglich beibehalten
	$> 4,8$ bis $5,5$	10 mg einmal täglich beibehalten	20 mg einmal täglich beibehalten
	$> 5,5$	Finerenon aussetzen. Wiederaufnahme mit 10 mg einmal täglich erwägen, wenn Serumkalium $\leq 5,0$ mmol/l.	Finerenon aussetzen. Wiederaufnahme mit 10 mg einmal täglich, wenn Serumkalium $\leq 5,0$ mmol/l.

* 10 mg einmal täglich beibehalten, wenn die eGFR gegenüber der vorherigen Messung um $> 30\%$ gesunken ist

tere Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

Körpergewicht

Eine Dosisanpassung auf Basis des Körpergewichts ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Finerenon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten können mit einem Glas Wasser und mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Tabletten dürfen nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zerstoßen der Tabletten

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können Kerendia Tabletten unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder weicher Nahrung wie Apfelmus gemischt werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5), wie z. B.:
 - Itraconazol
 - Ketoconazol
 - Ritonavir
 - Nelfinavir
 - Cobicistat
 - Clarithromycin
 - Telithromycin
 - Nefazodon
- Morbus Addison

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Bei mit Finerenon behandelten Patienten wurde Hyperkaliämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Einige Patienten haben ein höheres Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln.

Risikofaktoren sind unter anderem niedrige eGFR, erhöhte Serumkalium-Spiegel und frühere Episoden einer Hyperkaliämie. Bei diesen Patienten ist eine engmaschigere Überwachung zu erwägen.

Beginn und Fortsetzen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2)

Bei einem Serumkalium-Wert von $> 5,0$ mmol/l sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden.

Bei einem Serumkalium-Wert von $> 4,8$ bis $5,0$ mmol/l kann der Beginn der Finerenon-Behandlung unter zusätzlicher Überwachung des Serumkaliums während der ersten 4 Wochen auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkalium-Spiegels erwogen werden.

Bei einem Serumkalium-Wert von $> 5,5$ mmol/l muss die laufende Finerenon-Behandlung

ausgesetzt werden. Lokale Leitlinien für das Management der Hyperkaliämie müssen befolgt werden.

Ab einem Serumkalium-Wert von $\leq 5,0$ mmol/l kann die Behandlung mit 10 mg Finerenon einmal täglich wieder aufgenommen werden.

Überwachung

Serumkalium und eGFR müssen bei allen Patienten 4 Wochen nach Beginn bzw. Wiederaufnahme der Finerenon-Behandlung oder einer Dosiserhöhung von Finerenon erneut gemessen werden. Danach muss das Serumkalium in regelmäßigen Abständen und nach Bedarf auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkalium-Spiegels erneut gemessen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Begleitmedikation

Das Risiko für eine Hyperkaliämie kann auch bei Einnahme von Begleitmedikationen ansteigen, welche den Serumkalium-Spiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5). Siehe auch „Gleichzeitige Anwendung von Substanzen, welche die Finerenon-Exposition beeinflussen“.

Finerenon sollte nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln angewendet werden:

- kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren) und
- andere Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA), wie z. B. Eplerenon, Esaxerenon, Spironolacton und Canrenon.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Finerenon mit folgenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten und der Serumkalium-Wert ist zu überwachen:

- Kaliumergänzungsmittel
- Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Unter Umständen muss Finerenon vorübergehend abgesetzt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Das Risiko für eine Hyperkaliämie erhöht sich mit abnehmender Nierenfunktion. Die Nierenfunktion sollte laufend nach Bedarf gemäß der üblichen klinischen Praxis überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beginn der Behandlung

Bei Patienten mit einer eGFR von < 25 ml/min/1,73 m² sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden, da nur begrenzte klinische Daten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Fortsetzen der Behandlung

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte die Finerenon-Behandlung bei Patienten mit Progression zum terminalen Nierenversagen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patientengruppe wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2), es wird jedoch ein signifikanter Anstieg der Finerenon-Exposition erwartet.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung erfordert die Anwendung von Finerenon aufgrund des Anstiegs der Finerenon-Exposition möglicherweise eine zu-

sätzliche Überwachung. Eine zusätzliche Überwachung des Serumkaliums sowie die Anpassung der Überwachung entsprechend der Patientencharakteristika ist zu erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Herzinsuffizienz

Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und Klasse II–IV laut New York Heart Association waren von den klinischen Phase-III-Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die die Finerenon-Exposition beeinflussen

Moderate und schwache CYP3A4-Inhibitoren

Bei Anwendung von Finerenon zusammen mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren sollte der Serumkalium-Spiegel überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Starke und moderate CYP3A4-Induktoren

Finerenon sollte nicht zusammen mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Grapefruit

Grapefruits oder Grapefruitsaft sollten während der Behandlung mit Finerenon nicht verzehrt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Embryofetale Toxizität

Finerenon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter und das Risiko für das ungeborene Kind wurden sorgfältig abgewogen. Wenn eine Frau während der Einnahme von Finerenon schwanger wird, ist sie über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind zu informieren.

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Finerenon eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen.

Frauen sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Finerenon nicht stillen dürfen.

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.6 und 5.3.

Informationen zu den sonstigen Bestandteilen

Kerendia enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Kerendia enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Elimination von Finerenon erfolgt nahezu ausschließlich über den Cytochrom P450(CYP)-vermittelten oxidativen Metabolismus (vorwiegend CYP3A4 [90 %], mit einem kleinen Anteil von CYP2C8 [10 %]).



Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Kerendia mit Itraconazol, Clarithromycin und anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Cobicistat, Telithromycin oder Nefazodon) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da ein beträchtlicher Anstieg der Finerenon-Exposition zu erwarten ist.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Starke und moderate CYP3A4-Induktoren

Kerendia sollte nicht gleichzeitig mit Rifampicin und anderen starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) oder mit Efavirenz und anderen moderaten CYP3A4-Induktoren angewendet werden. Diese CYP3A4-Induktoren senken voraussichtlich die Plasmakonzentration von Finerenon beträchtlich, was zu einer Abschwächung der therapeutischen Wirkung führt (siehe Abschnitt 4.4).

Bestimmte Arzneimittel, die das Serumkalium erhöhen

Kerendia sollte nicht gleichzeitig mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren) und anderen MRA (z. B. Eplerenon, Esaxerenon, Spironolacton, Canrenon) angewendet werden. Es ist zu erwarten, dass diese Arzneimittel das Hyperkaliämie-Risiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Grapefruit

Grapefruits oder Grapefruitsaft sollten während der Behandlung mit Finerenon nicht verzehrt werden, da dies voraussichtlich zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Finerenon durch Inhibition von CYP3A4 führt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg dreimal täglich) zu einem 3,5-fachen Anstieg der AUC und einem 1,9-fachen Anstieg der C_{max} von Finerenon. In einer anderen klinischen Studie führte die Anwendung von Verapamil (240 mg Retardtablette einmal täglich) zu einem 2,7- bzw. 2,2-fachen Anstieg der AUC bzw. C_{max} von Finerenon. Da der Serumkalium-Spiegel ansteigen kann, wird eine Überwachung des Serumkaliums empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und bei Dosierungsänderung von Finerenon oder des CYP3A4-Inhibitors (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Schwache CYP3A4-Inhibitoren

Die Physiologie-basierten pharmakokinetischen (PBPK) Simulationen deuten darauf hin, dass Fluvoxamin (100 mg zweimal täglich) die AUC (1,6-fach) und C_{max} (1,4-fach) von Finerenon erhöht.

Da der Serumkalium-Spiegel ansteigen kann, wird eine Überwachung des Serumkaliums empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und bei Dosierungsänderung von Finerenon oder des CYP3A4-Inhibitors (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bestimmte Arzneimittel, die das Serumkalium erhöhen (siehe Abschnitt 4.4)

Bei Anwendung von Kerendia zusammen mit Kaliumergänzungsmitteln und Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist ein Anstieg des Hyperkaliämie-Risikos zu

erwarten. Eine Überwachung des Serumkaliums ist erforderlich.

Unter Umständen muss Kerendia während der Behandlung mit Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol vorübergehend abgesetzt werden.

Blutdrucksenkende Arzneimittel

Das Risiko für eine Hypotension steigt bei gleichzeitiger Anwendung von mehreren anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Finerenon eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Finerenon bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Kerendia darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Finerenon ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Wenn eine Frau während der Einnahme von Finerenon schwanger wird, ist sie über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Finerenon und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Finerenon und seine Metaboliten in die Milch übergehen. Rattenjunge zeigten bei diesbezüglicher Exposition Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Kerendia unterbrochen bzw. beendet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu der Wirkung von Finerenon auf die menschliche Fertilität vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine beeinträchtigte weibliche Fertilität bei Expositionen gezeigt, die höher als die maximale Exposition beim Menschen waren, was auf eine geringe klinische Relevanz hinweist (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kerendia hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung unter Finerenon war Hyperkaliämie (14,0%). Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, *Hyperkaliämie*“ unten und Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Finerenon bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) und Typ-2-Diabetes (T2D) wurde in den zwei pivotalen Phase-III-Studien FIDELIO-DKD (DKD: Diabetic Kidney Disease) und FIGARO-DKD untersucht. In der Studie FIDELIO-DKD erhielten 2.827 Patienten Finerenon (10 oder 20 mg einmal täglich). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2,2 Jahre. In der Studie FIGARO-DKD erhielten 3.683 Patienten Finerenon (10 oder 20 mg einmal täglich). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2,9 Jahre.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 aufgelistet. Sie sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank und Häufigkeit klassifiziert.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie	Hyponatriämie Hyperurikämie	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus	
Untersuchungen		Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	Hämoglobin vermindert

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperkaliämie

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD traten Hyperkaliämie-Ereignisse bei 14,0% der mit Finerenon behandelten Patienten auf. Im Vergleich dazu waren es bei Patienten unter Placebo 6,9%. In der Finerenon-Gruppe wurde im ersten Monat der Behandlung eine Erhöhung der mittleren Serumkalium-Konzentration gegenüber Baseline in Höhe von 0,17 mmol/l verglichen mit Placebo beobachtet. Der Unterschied blieb danach stabil. Die meisten Hyperkaliämie-Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und klangen bei den mit Finerenon behandelten Patienten wieder ab.

Schwerwiegende Hyperkaliämie-Ereignisse traten häufiger bei mit Finerenon behandelten Patienten auf (1,1%) als bei Patienten unter Placebo (0,2%). Serumkalium-Konzentrationen von > 5,5 mmol/l bzw. > 6,0 mmol/l wurden bei 16,8% bzw. 3,3% der Patienten unter Finerenon sowie bei 7,4% bzw. 1,2% der Patienten unter Placebo verzeichnet. Eine Hyperkaliämie, die zum dauerhaften Absetzen der Behandlung führte, trat bei 1,7% der Patienten unter Finerenon auf. In der Placebo-Gruppe waren es 0,6%. Zu Hospitalisierungen aufgrund von Hyperkaliämie kam es bei 0,9% in der Finerenon-Gruppe und bei 0,2% in der Placebo-Gruppe. Für spezielle Empfehlungen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Hypotonie

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD traten Hypotonie-Ereignisse bei 4,6% der mit Finerenon behandelten Patienten auf. Im Vergleich dazu waren es bei Patienten unter Placebo 3,0%. Bei drei Patienten (< 0,1%) wurde Finerenon aufgrund von Hypotonie dauerhaft abgesetzt. Die Hospitalisierungsrate aufgrund von Hypotonie war gleich bei Patienten in der Finerenon-Gruppe und der Placebo-Gruppe (< 0,1%).

Die Mehrzahl der Hypotonie-Ereignisse war leicht bis mittelschwer und klang bei den mit Finerenon behandelten Patienten wieder ab. In Monat 1 sank der mittlere systolische Blutdruck um 2–4 mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck um 1–2 mmHg, danach blieben die Werte stabil.

Hyperurikämie

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD trat Hyperurikämie bei 5,1% der mit Finerenon behandelten Patienten und bei 3,9% der Patienten unter Placebo auf. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und führten bei den Patienten, die Finerenon erhielten, nicht zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung. Eine Erhöhung der mittleren Serumharnsäure-Konzentration um 0,3 mg/dl gegenüber Baseline wurde bis zu Monat 16 in der Finerenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet. Dieser Unterschied verringerte sich mit der Zeit. Die Häufigkeit von Gicht-Ereignissen zeigte keinen Unterschied zwischen der Finerenon-Gruppe und der Placebo-Gruppe (3,0%).

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) vermindert

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD traten Ereignisse von verminderter GFR bei 5,3% der mit Finerenon behandelten Patienten auf. Im Vergleich dazu waren es bei Patienten unter Placebo 4,2%. Die Rate an Ereignissen von verminderter GFR, die zum dauerhaften Absetzen der Behandlung führten, war gleich bei Patienten in der Finerenon-Gruppe und in der Placebo-Gruppe (0,2%). Die Rate an Hospitalisierungen aufgrund einer verminderten GFR war gleich bei Patienten in der Finerenon-Gruppe und in der Placebo-Gruppe (< 0,1%). Die Mehrzahl der Ereignisse von verminderter GFR war leicht bis mittelschwer und klang bei den mit Finerenon behandelten Patienten wieder ab. Bei Patienten unter Finerenon trat zu Beginn eine Abnahme der eGFR (Mittelwert 2 ml/min/1,73 m²) auf, die sich im Zeitverlauf gegenüber Placebo wieder abschwächte. Diese Abnahme schien unter Fortführung der Behandlung reversibel.

Hämoglobin vermindert

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war Finerenon nach 4-monatiger Behandlung mit einer placebokorrigierten absoluten Abnahme des mittleren Hämoglobins um 0,15 g/dl und eines mittleren Hämatokrits von 0,5% verbunden. Die Häufigkeit von Anämie war vergleichbar bei Patienten in der Finerenon-Gruppe (6,5%) und in der Placebo-Gruppe (6,1%). Die Häufigkeit schwerwiegender Anämieereignisse war sowohl bei den mit Finerenon behandelten Patienten als auch bei den Patienten unter Placebo gering (0,5%). Die Veränderungen von Hämoglobin und Hämatokrit waren vorübergehend und erreichten nach etwa 24–32 Monaten vergleichbare Werte wie in der Placebo-Gruppe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung ist Hyperkaliämie anzunehmen. Wenn sich eine Hyperkaliämie entwickelt, ist die übliche medizinische Behandlung einzuleiten.

Angesichts seiner Plasmaproteinbindung von etwa 90% ist es unwahrscheinlich, dass Finerenon durch Hämodialyse wirksam entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Aldosteronantagonisten, ATC-Code: C03DA05

Wirkmechanismus

Finerenon ist ein nichtsteroidaler, selektiver Antagonist des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR), welcher durch Aldosteron und Cortisol aktiviert wird und die Gentranskription reguliert. Durch seine Bindung an den MR entsteht ein spezifischer Rezeptor-Ligand-Komplex, der die Rekrutierung transkriptioneller Coaktivatoren blockiert, welche an der Expression proinflammatorischer und profibrotischer Mediatoren beteiligt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

In FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit CKD und T2D, betrug die placebokorrigierte relative Reduktion des Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin (UACR) in Monat 4 bei den mit Finerenon randomisierten Patienten 31% bzw. 32%. Die UACR-Reduktion blieb über den Verlauf beider Studien bestehen.

In ARTS-DN, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-IIb-Studie an erwachsenen Patienten mit CKD und T2D, betrug die placebokorrigierte relative Reduktion des UACR an Tag 90 bei den mit Finerenon 10 mg bzw. 20 mg einmal täglich behandelten Patienten 25% bzw. 38%.

Kardiale Elektrophysiologie

Eine spezielle QT-Studie an 57 gesunden Probanden hat gezeigt, dass Finerenon die kardiale Repolarisation nicht beeinflusst. Nach Einzeldosen von 20 mg (therapeutisch) oder 80 mg (supratherapeutisch) gab es keinen Hinweis auf eine QT/QTc-verlängernde Wirkung von Finerenon.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD untersuchten an erwachsenen Patienten mit CKD und T2D die Wirkung von Finerenon auf renale und kardiovaskuläre (CV) Endpunkte im Vergleich zu Placebo.

Patienten mussten eine Standardbehandlung, einschließlich der maximal tolerierten zugelassenen Dosis eines Inhibitors des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEI) oder eines Angiotensin-Rezeptorblockers (ARB), erhalten.

Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und Klasse II–IV laut New York Heart Association waren aufgrund der Klasse-1A-Empfehlung für MRA-Therapie von der Studie ausgeschlossen.

Für die Studie FIDELIO-DKD waren die Patienten geeignet auf Basis einer nachgewiesenen persistenten Albuminurie (> 30 mg/g bis 5.000 mg/g), einer eGFR von 25 bis 75 ml/min/1,73 m² und einem Serumkalium-Wert von ≤ 4,8 mmol/l beim Screening.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus der Zeit bis zum ersten Auftreten von Nierenversagen (definiert als chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m² über mindestens 4 Wochen), einer anhaltenden Abnahme der eGFR um 40% oder mehr gegenüber Baseline über mindestens 4 Wochen oder renalem Tod. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war eine Kombination aus der Zeit bis zu einem



Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten

CV-Tod, dem ersten Auftreten von nichttödlichem Myokardinfarkt (MI), nichttödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Insgesamt 5.674 Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Finerenon ($n = 2.833$) oder Placebo ($n = 2.841$) und wurden in die Analysen eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 2,6 Jahre. Die Dosis von Finerenon bzw. Placebo konnte im Lauf der Studie zwischen 10 mg und 20 mg einmal täglich angepasst werden; diese Anpassung erfolgte vorwiegend auf Basis der Serumkalium-Konzentration. In Monat 24 erhielten 67 % der Patienten unter Finerenon 20 mg einmal täglich, 30 % erhielten 10 mg einmal täglich und bei 3 % war die Behandlung ausgesetzt worden. Nach Studienende wurde der Vitalstatus bei 99,7 % der Patienten erhoben. Die Studienpopulation war folgendermaßen aufgeteilt: 63 % Weiß, 25 % Asiatisch und 5 % Schwarz. Das mittlere Alter bei der Aufnahme war 66 Jahre, und 70 % der Patienten waren männlich. Zu Baseline betrug die mittlere eGFR 44,3 ml/min/1,73 m², wobei 55 % der Patienten eine eGFR von < 45 ml/min/1,73 m² aufwiesen; der mediane UACR betrug 852 mg/g und der mittlere HbA1c-Wert betrug 7,7 %; bei 46 % lag eine atherosklerotische CV-Erkrankung, bei 30 % eine koronare Herzerkrankung und bei 8 % Herzinsuffizienz in der Anamnese vor; der mittlere Blutdruck betrug 138/76 mmHg. Die mittlere Dauer des T2D bei Baseline betrug 16,6 Jahre, und bei 47 % bzw. 26 % der Patienten wies die Anamnese diabetische Retinopathie bzw. diabetische Neuropathie auf. Fast alle Patienten waren bei Baseline unter einer Therapie mit ACEi (34 %) oder ARB (66 %), und 97 % der Patienten wendeten ein oder mehrere Antidiabetika an (Insulin [64 %], Biguanide [44 %], GLP[Glucagon-like peptide]-1-Rezeptoragonisten [7 %], SGLT2[Natrium-Glucose-Cotransporter 2]-Inhibitoren [5 %]). Die anderen Arzneimittel, die bei Baseline am häufigsten eingenommen wurden, waren Statine (74 %) und Kalziumkanalblocker (63 %).

Für den primären kombinierten Endpunkt und den wichtigsten sekundären kombinierten Endpunkt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon gezeigt (siehe nachstehende Abbildung 1/ Tabelle 4). Der Behandlungseffekt für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte war generell in allen Subgruppen (Region, eGFR, UACR, systolischer Blutdruck [SBD] und HbA1c bei Baseline) konsistent.

Für die Studie FIGARO-DKD waren die Patienten geeignet auf Basis einer nachgewiesenen persistenten Albuminurie mit einem UACR von ≥ 30 mg/g bis < 300 mg/g und einer eGFR von 25 bis 90 ml/min/1,73 m² oder einem UACR ≥ 300 mg/g und einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² beim Screening. Die Patienten mussten beim Screening einen Serumkalium-Wert von $\leq 4,8$ mmol/l haben.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus der Zeit bis zu einem CV-Tod, dem ersten Auftreten von nichttödlichem MI, nichttödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Der sekundä-

re Endpunkt war eine Kombination aus der Zeit bis zum Auftreten von Nierenversagen, einer anhaltenden Abnahme der eGFR um 40 % oder mehr gegenüber Baseline über mindestens 4 Wochen oder renalem Tod. Insgesamt 7.352 Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Finerenon ($n = 3.686$) oder Placebo ($n = 3.666$) und wurden in die Analysen eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 3,4 Jahre. Die Dosis von Finerenon bzw. Placebo konnte im Lauf der Studie zwischen 10 mg und 20 mg einmal täglich angepasst werden. Diese Anpassung erfolgte vorwiegend auf Basis der Serumkalium-Konzentration. In Monat 24 erhielten 82 % der Patienten unter Finerenon 20 mg einmal täglich, 15 % erhielten 10 mg einmal täglich und bei 3 % war die Behandlung ausgesetzt worden. Nach Studienende wurde der Vitalstatus bei 99,8 % der Patienten erhoben. Die Studienpopulation war folgendermaßen aufgeteilt: 72 % Weiß, 20 % Asiatisch und 4 % Schwarz. Das mittlere Alter bei der Aufnahme war 64 Jahre, und 69 % der Patienten waren männlich. Zu Baseline betrug die mittlere eGFR 67,8 ml/min/1,73 m², wobei 62 % der Patienten eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² hatten. Der mediane UACR betrug 308 mg/g und der mittlere HbA1c-Wert lag bei 7,7 %. Bei 45 % der Patienten lag eine atherosklerotische CV-Erkrankung vor. 8 % der Patienten hatten Herzinsuffizienz in der Anamnese. Der mittlere Blutdruck betrug 136/77 mmHg. Die mittlere Dauer des T2D bei Baseline betrug 14,5 Jahre und bei 31 % bzw. 28 % der Patienten wies die Anamnese diabetische Retinopathie bzw. diabetische Neuropathie auf. Fast alle Patienten erhielten bei Baseline eine Therapie mit ACEi (43 %) oder ARB (57 %) und 98 % der Patienten wendeten ein oder mehrere Antidiabetika an (Insulin [54 %], Biguanide [69 %], GLP-1-Rezeptoragonisten [7 %], SGLT2-Inhibitoren [8 %]). Weitere Arzneimittel, die bei Baseline am häufigsten eingenommen wurden, waren Statine (71 %). Für den primären kombinierten CV-Endpunkt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon gezeigt (siehe nachstehende Abbildung 2/ Tabelle 5). Der Behandlungseffekt für den primären Endpunkt war in allen Subgruppen (Region, eGFR, UACR, SBD und HbA1c bei Baseline) konsistent. Eine niedrigere Inzidenzrate der sekundären kombinierten Endpunkte Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR von 40 % oder mehr oder renaler Tod wurde in der Finerenon-Gruppe im Vergleich mit der Placebo-Gruppe beobachtet. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (siehe nachstehende Tabelle 5). Der Behandlungseffekt für den sekundären kombinierten renalen Endpunkt war in allen Subgruppen der eGFR zu Studienbeginn konsistent, aber für die Subgruppe der Patienten mit einer UACR < 300 mg/g betrug die HR 1,16 (95 % KI 0,91; 1,47) und für die Subgruppe der Patienten mit einer UACR ≥ 300 mg/g betrug die HR 0,74 (95 % KI 0,62; 0,90). Präspezifizierte sekundäre Zeit-bis-zum-Ereignis-Endpunkte werden in Tabelle 5 aufgeführt.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 6 und Tabelle 5 und Abbildung 2 auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kerendia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Nierenerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Finerenon wird nach oraler Verabreichung nahezu vollständig resorbiert. Die Resorption erfolgt schnell, die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 0,5 bis 1,25 Stunden nach Einnahme der Tablette in nüchternem Zustand erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Finerenon beträgt aufgrund des First-Pass-Metabolismus in Darmwand und Leber 43,5 %. Finerenon ist *in vitro* ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein, was aufgrund der hohen Diffusionsfähigkeit von Finerenon jedoch als nicht relevant für die Resorption *in vivo* angesehen wird.

Auswirkung von Nahrung

Bei Einnahme zusammen mit fetter, kalorienreicher Nahrung war die AUC von Finerenon um 21 % erhöht, die C_{max} um 19 % reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der C_{max} auf 2,5 Stunden verlängert. Da dies nicht als klinisch relevant angesehen wird, kann Finerenon mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Finerenon im Steady State (V_{ss}) beträgt 52,6 l. Die Plasmaproteinbindung von Finerenon beim Menschen beträgt *in vitro* 91,7 %, das primäre Bindungsprotein ist Serumalbumin.

Biotransformation

Der Finerenon-Metabolismus wird zu etwa 90 % durch CYP3A4 und zu 10 % durch CYP2C8 vermittelt. Im Plasma wurden vier Hauptmetaboliten gefunden. Alle Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Finerenon wird mit einer Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von etwa 2 bis 3 Stunden schnell aus dem Plasma eliminiert. Die systemische Clearance von Finerenon aus dem Blut beträgt etwa 25 l/h. Etwa 80 % der verabreichten Dosis wurden über den Urin und etwa 20 % über den Fäzes ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgte nahezu ausschließlich in Form von Metaboliten, während die Ausscheidung von unverändertem Finerenon (< 1 % der Dosis über den Urin aufgrund der glomerulären Filtration, < 0,2 % über den Fäzes) einen unbedeutenden Weg darstellt.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Finerenon ist im untersuchten Dosisbereich von 1,25 mg bis 80 mg, verabreicht als Einzeldosis in Tablettenform, linear.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 2.827 Patienten, die Finerenon in der Studie FIDELIO-DKD erhielten, waren 58 % mindestens 65 Jahre alt und 15 %

Tabelle 4: Analyse der primären und sekundären Zeit-bis-zum-Ereignis-Endpunkte (und ihrer Einzelkomponenten) in der Phase-III-Studie FIDELIO-DKD

	Kerendia* (n = 2.833)		Placebo (n = 2.841)		Behandlungseffekt HR (95 %-KI)
	n (%)	Ereignisse/ 100 PJ	n (%)	Ereignisse/ 100 PJ	
Primärer kombinierter renaler Endpunkt und seine Komponenten					
Kombination aus Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ oder renalem Tod	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
Nierenversagen	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
Anhaltende eGFR-Abnahme um $\geq 40\%$	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
Renaler Tod	2 (< 0,1)	-	2 (< 0,1)	-	-
Wichtigster sekundärer kombinierter CV-Endpunkt und seine Komponenten					
Kombination aus CV-Tod, nichttödlichem MI, nichttödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
CV-Tod	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
Nichttödlicher MI	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
Nichttödlicher Schlaganfall	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte					
Mortalität jeglicher Ursache	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07)**
Hospitalisierung jeglicher Ursache	1.263 (44,6)	22,56	1.321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02)**
Kombination aus Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ oder renalem Tod	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90)**

* Behandlung mit 10 oder 20 mg einmal täglich als Zusatz zur maximal tolerierten zugelassenen Dosen eines ACEi oder ARB.

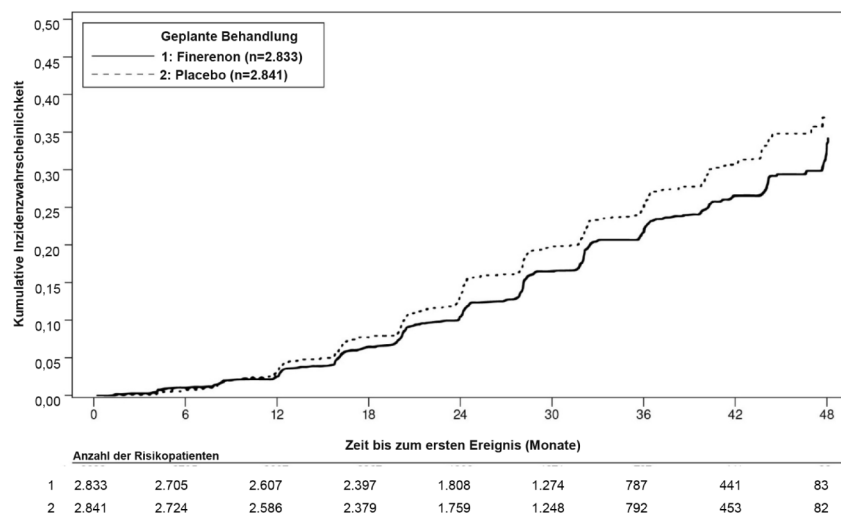
** p = nicht statistisch signifikant nach Adjustierung für Multiplizität

KI: Konfidenzintervall

HR: Hazard Ratio

PJ: Patientenjahre

Abbildung 1: Zeit bis zum ersten Auftreten von Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline oder renalem Tod in der Studie FIDELIO-DKD



mindestens 75 Jahre alt. Von den 3.683 Patienten, die Finerenon in der Studie FIGARO-DKD erhielten, waren 52 % mindestens 65 Jahre alt und 13 % mindestens 75 Jahre alt.

In beiden Studien wurden hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit insgesamt keine Unterschiede zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

In einer Phase-I-Studie (n = 48) wurden bei älteren gesunden Teilnehmern (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren gesunden Teilnehmern (≤ 45 Jahre) höhere Plasmakonzentrationen von Finerenon festgestellt, wobei die mittleren AUC- und C_{max} -Werte

bei den älteren Patienten um 34 % bzw. 51 % höher waren (siehe Abschnitt 4.2). In populationspharmakokinetischen Analysen wurde das Alter nicht als Kovariate für die AUC oder C_{max} von Finerenon identifiziert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CL_{CR}] 60 bis < 90 ml/min) hatte keine Auswirkung auf die AUC und C_{max} von Finerenon.

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($CL_{CR} \geq 90$ ml/min) war die Auswirkung einer mittelschweren (CL_{CR} 30 bis < 60 ml/min) oder schweren ($CL_{CR} < 30$ ml/

min) Nierenfunktionsstörung auf die AUC von Finerenon mit einem Anstieg um 34–36 % ähnlich. Eine mittelschwere oder schwere Nierenfunktionsstörung hatte keine Auswirkung auf die C_{max} (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Finerenon dialysierbar ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei zirrhotischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung war die Finerenon-Exposition unverändert (siehe Abschnitt 4.2). Bei zirrhotischen Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung war der AUC-Wert für das gesamte und das ungebundene Finerenon im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten um 38 % bzw. 55 % erhöht, während die C_{max} keine Veränderung zeigte (Abschnitt 4.2).

Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Körpergewicht

In populationspharmakokinetischen Analysen wurde das Körpergewicht als Kovariate für die C_{max} von Finerenon identifiziert. Die C_{max} einer Person mit einem Körpergewicht von 50 kg wurde um 38 % bis 51 % höher geschätzt als bei einer Person von 100 kg. Eine Dosisanpassung auf Basis des Körpergewichts ist nicht gerechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für den UACR im Zeitverlauf wurde mithilfe eines Maximum-Effekt-Modells charakterisiert, das auf eine Sättigung bei hohen Expositionen



Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten

Tabelle 5: Analyse der primären und sekundären Zeit-bis-zum-Ereignis-Endpunkte (und ihrer Einzelkomponenten) in der Phase-III-Studie FIGARO-DKD

	Kerendia* (n = 3.686)		Placebo (n = 3.666)		Behandlungseffekt
	n (%)	Ereignisse/ 100 PJ	n (%)	Ereignisse/ 100 PJ	HR (95 %-KI)
Primärer kombinierter CV-Endpunkt und seine Komponenten					
Kombination aus CV-Tod, nichttödlichem MI, nichttödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76; 0,98) p = 0,0264
CV-Tod	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74; 1,09)
Nichttödlicher MI	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76; 1,31)
Nichttödlicher Schlaganfall	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74; 1,26)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56; 0,90)
Sekundärer kombinierter renaler Endpunkt und seine Komponenten					
Kombination aus Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 40 % oder renalem Tod	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76; 1,01) p = 0,0689 **
Nierenversagen	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49; 1,05)
Anhaltende eGFR-Abnahme um ≥ 40 %	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75; > 1,00)
Renaler Tod	0	-	2 (< 0,1)	-	-
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte					
Mortalität jeglicher Ursache	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77; 1,04) **
Hospitalisierung jeglicher Ursache	1.573 (42,7)	16,91	1.605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90; 1,04) **
Kombination aus Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 57 % oder renalem Tod	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60; 0,99) **

* Behandlung mit 10 oder 20 mg einmal täglich als Zusatz zu maximal tolerierten zugelassenen Dosen eines ACEi oder ARB.

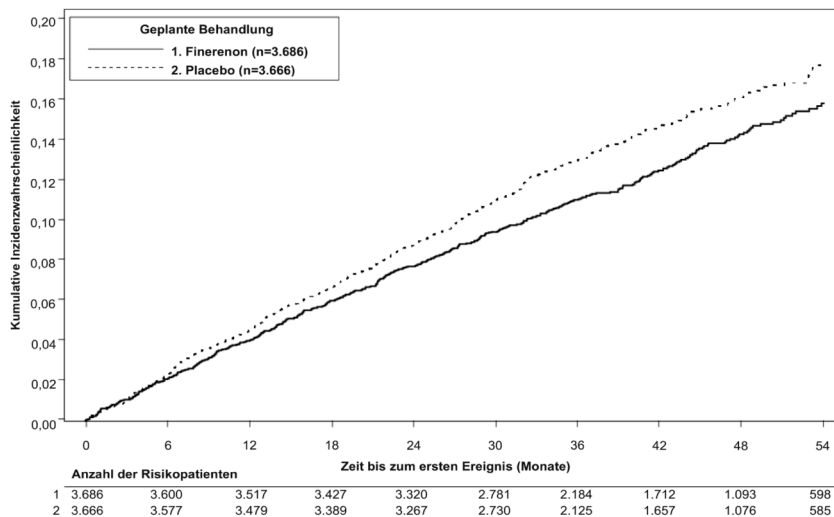
** nicht statistisch signifikant nach Adjustierung für Multiplizität

KI: Konfidenzintervall

HR: Hazard Ratio

PJ: Patientenjahre

Abbildung 2: Zeit bis zum CV-Tod, ersten Auftreten von nichttödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Studie FIGARO-DKD



schließen lässt. Die im Modell prognostizierte Zeit bis zum Erreichen der vollen (99 %) Wirkung des Arzneimittels auf den UACR-Wert im Steady State betrug 138 Tage. Die pharmakokinetische (PK) Halbwertszeit betrug 2–3 Stunden, und das pharmakokinetische Steady State wurde nach 2 Tagen erreicht, was auf eine indirekte und verzögerte Wirkung auf das pharmakodynamische Ansprechen hindeutet.

Klinische Studien ohne relevante Arzneimittelwechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung des starken CYP2C8-Inhibitors Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich) waren die mittlere AUC und C_{max} von Finerenon um das 1,1- bzw. 1,2-Fache erhöht. Dies wird nicht als klinisch relevant angesehen.

Die Vor- und Begleitbehandlung mit dem Protonenpumpeninhibitor Omeprazol (40 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die mittlere AUC und mittlere C_{max} von Finerenon.

Die begleitende Anwendung der Antazida Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid (70 mVal) hatte keine Wirkung auf die mittlere AUC von Finerenon und reduzierte seine mittlere C_{max} um 19 %. Dies wird nicht als klinisch relevant angesehen.

In vivo hatte ein Mehrfachdosisregime mit 20 mg Finerenon einmal täglich über 10 Tage keine relevante Wirkung auf die AUC des CYP3A4-Prüfsubstrats Midazolam. Daher kann eine klinisch relevante Inhibition oder Induktion von CYP3A4 durch Finerenon ausgeschlossen werden.

Ebenso hatte eine Einzeldosis von 20 mg Finerenon keine klinisch relevante Wirkung auf die AUC und C_{max} des CYP2C8-Prüfsubstrats Repaglinid. Demnach ist Finerenon kein Inhibitor von CYP2C8.

Das Fehlen einer gegenseitigen pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen Finerenon und dem CYP2C9-Substrat Warfarin sowie zwischen Finerenon und dem P-gp-Substrat Digoxin wurde nachgewiesen.

Mehrere Dosen 40 mg Finerenon einmal täglich zeigten keine klinisch relevante Wirkung auf AUC und C_{max} des breast cancer resistance protein (BCRP) und des Organo-Anion-Transporter-Polypeptid (OATP)-Substrats Rosuvastatin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Phototoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur männlichen und weiblichen Fertilität lassen die präklinischen

Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Hunden wurde eine Abnahme des Gewichts und der Größe der Prostata bei einer $AUC_{unbound}$ festgestellt, die etwa dem 10- bis 60-Fachen des Wertes beim Menschen entspricht. Die Dosen ohne Befund stellten Sicherheitsgrenzen von etwa 2 dar.

Kanzerogenes Potential

In 2-jährigen Kanzerogenitätsstudien zeigte Finerenon bei männlichen und weiblichen Ratten sowie weiblichen Mäusen kein kanzerogenes Potential. Bei männlichen Mäusen führte Finerenon in Dosen, die dem 26-Fachen der $AUC_{unbound}$ beim Menschen entsprachen, zu einem vermehrten Auftreten von Leydig-Zell-Adenomen. Eine Dosis, die dem 17-Fachen der $AUC_{unbound}$ beim Menschen entsprach, verursachte keine Tumore. Angesichts der bekannten Empfindlichkeit von Nagern für die Entwicklung dieser Tumoren und der pharmakologischen Mechanismen bei suprathérapeutischen Dosen sowie der adäquaten Sicherheitsgrenzen ist der Anstieg von Leydig-Zell-Tumoren bei männlichen Mäusen klinisch nicht relevant.

Entwicklungstoxizität

In der Studie zur embryofetalen Toxizität an Ratten führte Finerenon in der maternal toxischen Dosis von 10 mg/kg/Tag (entspricht der 19-fachen $AUC_{unbound}$ beim Menschen) zu einem reduzierten Plazentagewicht und Anzeichen einer fetalen Toxizität mit vermindertem Fetengewicht und verzögerter Ossifikation. Bei 30 mg/kg/Tag war die Inzidenz von viszeralen und skelettalen Variationen erhöht (leichtes Ödem, verkürzte Nabelschnur, geringfügig vergrößerte Fontanelle) und ein Fetus wies bei einer $AUC_{unbound}$, die etwa dem 25-fachen Wert beim Menschen entsprach, komplexe Fehlbildungen einschließlich einer seltenen Fehlbildung (doppelter Aortenbogen) auf. Die Dosen ohne Befund (niedrige Dosis bei Ratten, hohe Dosis bei Kaninchen) stellten für die $AUC_{unbound}$ Sicherheitsgrenzen vom 10- bis 13-fachen Wert dar. Daher lassen die Befunde bei Ratten nicht auf ein erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind schließen.

Bei Ratten, die im Rahmen einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität während der Trächtigkeit und Laktation exponiert waren, wurde beim etwa 4-Fachen der beim Menschen erwarteten $AUC_{unbound}$ bei den Jungtieren ein Anstieg der Mortalität und anderer Nebenwirkungen (geringeres Gewicht, verzögerte Auffaltung der Ohrmuschel) beobachtet. Zusätzlich zeigte der Nachwuchs bei einer Exposition ab dem etwa 4-Fachen der beim Menschen erwarteten $AUC_{unbound}$ eine leicht erhöhte lokomotorische Aktivität, jedoch keine anderen Veränderungen des Neuroverhaltens. Die Dosen ohne Befund stellten für die $AUC_{unbound}$ Sicherheitsgrenzen von etwa 2 dar. Die erhöhte lokomotorische Aktivität beim Nachwuchs könnte auf ein potentiell Risiko für das ungeborene Kind hindeuten. Angesichts der Befunde der Jungtiere kann ferner ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling nicht ausgeschlossen werden.

Weibliche Fertilität

Bei Expositionen von dem etwa 21-Fachen der $AUC_{unbound}$ beim Menschen reduzierte Finerenon die weibliche Fertilität (verminderte Anzahl von *Corpora lutea* und Implantationsstellen) und verursachte Anzeichen von früher embryonaler Toxizität (erhöhte postimplantative Verluste und abnehmende Anzahl lebensfähiger Feten). Überdies wurde bei Expositionen vom etwa 17-Fachen der $AUC_{unbound}$ beim Menschen ein vermindertes Ovarialgewicht festgestellt. Expositionen vom etwa 10-Fachen der $AUC_{unbound}$ beim Menschen zeigten keine Wirkung auf die weibliche Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung. Daher sind die Befunde in weiblichen Ratten von geringer klinischer Relevanz (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypropylcellulose 2910
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Hypropylcellulose 2910
Titandioxid
Talkum

Kerendia 10 mg Filmtabletten
Eisen(III)-oxid (E 172)

Kerendia 20 mg Filmtabletten
Eisen(III)-hydroxid-oxid + H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente Kalender-Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminium mit 14 Filmtabletten. Packungsgrößen: 14, 28 oder 98 Filmtabletten.

Transparente, perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminium mit 10 × 1 Filmtabletten. Packungsgröße: 100 × 1 Filmtabletten.

Weißer, opake HDPE-Flasche mit weißem, opaken, kindergesicherten Schraubdeckel aus Polypropylen mit Dichteinsatz. Packungsgröße: 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Kerendia 10 mg Filmtabletten
EU/1/21/1616/001 – 005

Kerendia 20 mg Filmtabletten
EU/1/21/1616/006 – 010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: +49 (0)214-30 513 48
Fax: +49 (0)214-2605 516 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt