

Kerendia 10 mg film coated-tablets可申達10毫克膜衣錠

Kerendia 20 mg film coated-tablets 可申達 20 毫克膜衣錠

衛部藥輸字 028325 號

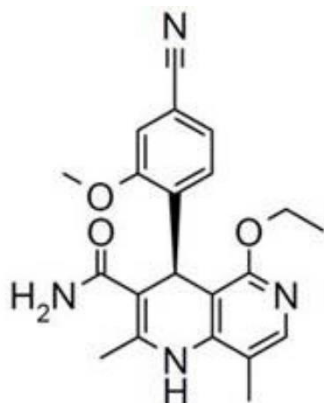
衛部藥輸字 028326 號

類別：本藥須由醫師處方使用

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Kerendia含有finerenone，finerenone為一種非類固醇的礦物性皮質素受體拮抗劑。Finerenone的化學名稱為(4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide。分子式為C₂₁H₂₂N₄O₃及分子量為378.43 g/mol.結構式為：



Finerenone為白色至黃色結晶粉末。它幾乎不溶於水，微溶於乙醇和丙酮。

每一 Kerendia 膜衣錠含 10 毫克或 20 毫克的 finerenone。

1.2 賦形劑

Kerendia 的非活性成分為 lactose monohydrate、cellulose microcrystalline、croscarmellose sodium、hypromellose、magnesium stearate 和 sodium lauryl sulfate。錠劑膜衣成分包含 hypromellose、titanium dioxide 與 talc 加上 ferric oxide red (10 毫克劑量藥錠)或 ferric oxide yellow (20 毫克劑量藥錠)。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

Kerendia 為有兩種劑量的橢圓膜衣錠。

- 10 毫克：粉紅色，一面刻有「FI」，另一面刻有「10」。

- 20 毫克：黃色，一面刻有「FI」，另一面刻有「20」。

2 適應症

用於患有第二型糖尿病(T2D)相關的慢性腎臟病(CKD)成年病人，可降低持續性腎絲球過濾率(eGFR)下降、末期腎病(ESKD)、心血管死亡、非致命性心肌梗塞以及因心衰竭住院的風險。

3 用法及用量

3.1 用法用量

1 開始 Kerendia 之前

開始使用藥物前，先測量血清鉀濃度及估計之腎絲球過濾速率(eGFR)。若病人血清鉀濃度 >5.0 mEq/L，請勿開始治療[請參閱警語及注意事項([第 5.1 節](#))]。

若病人血清鉀濃度 ≤ 4.8 mEq/L，可以按照表 1 起始劑量開始治療。

若病人血清鉀濃度 > 4.8 至 5.0 mEq/L 之間，可以考慮開始治療，但應根據病人狀況及血清鉀濃度於開始治療四週之內額外進行血清鉀濃度檢驗[請參閱警語及注意事項([第 5.1 節](#))]。

2 建議起始劑量

Kerendia 是否與食物併服無特別限制。根據 eGFR 判定 Kerendia 的建議起始劑量，列於表 1。

表 1：建議起始劑量

eGFR (mL/min/1.73m ²)	起始劑量
≥ 60	每天 1 次 20 毫克
≥ 25 至 < 60	每天 1 次 10 毫克
< 25	不建議開始治療*

*對於 Kerendia 治療後，eGFR 降低至小於 25 mL/min/1.73 m² 的病人，請參閱第 6.7 節腎功能不全

無法以口吞服整粒藥錠的病人，本藥品可磨碎後與水或軟質食物(如蘋果泥)混和後立即服用[請參閱藥物動力學特性([第 11 節](#))]。

3 監測與劑量調整

Kerendia 目標每日劑量為 20 毫克。

開始治療 4 週後測量血清鉀濃度並調整劑量(請參閱表 2)；若病人血清鉀濃度 > 4.8 至 5.0 mEq/L，則可考慮開始 Kerendia 治療，但應根據臨床判斷以及血清鉀濃度在開始治療的 4 週內進行額外血清鉀監測[請參閱警語及注意事項(當服用 trimethoprim 或 trimethoprim-sulfamethoxazole 藥物時，可能需要暫時停用 Kerendia。([第 5.1 節](#)))]。請在劑量調整 4 週後與整個治療期間監測血清鉀濃度，並視需要調整劑量(請參閱表 2)[請參閱警語及注意事項([第 5.1 節](#))與交互作用([第 7.1 節](#))]。

表 2：根據目前血清鉀濃度與目前劑量調整劑量

		目前 Kerendia 劑量	
		每天 1 次 10 毫克	每天 1 次 20 毫克
目前血清鉀濃度 (mEq/L)	≤ 4.8	增加劑量至每天 1 次 20 毫克。*	維持每天 1 次 20 毫克。
	> 4.8 – 5.5	維持每天 1 次 10 毫克。	維持每天 1 次 20 毫克。
	> 5.5	停止服用 Kerendia。重新測量血清鉀濃度。 如果血清鉀濃度 ≤ 5.0 mEq/L，考慮以每日 1 次 10 毫克重新開始。	停止服用 Kerendia。重新測量血清鉀濃度。 如果血清鉀濃度 ≤ 5.0 mEq/L，重新以每日 1 次 10 毫克開始。

*若 eGFR 相較於前一次的測量已降低 30% 以上，則維持 10 毫克劑量。

4 漏服劑量

請指示病人在發現漏服藥物劑量時儘速在同一天內服用遺漏劑量。如果無法在當天補服劑量，請病人略過此次漏服劑量，在下次用藥時間服用處方劑量。

4 禁忌

Kerendia 禁用於以下病人：

- 病人接受強效 CYP3A4 抑制劑併用治療[請參閱交互作用([第 7.1 節](#))]，例如：
 - itraconazole
 - ketoconazole
 - ritonavir
 - nelfinavir
 - cobicistat
 - clarithromycin
 - telithromycin
 - nefazodone
- 患有腎上腺功能不全。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

1 高血鉀症

Kerendia 可能導致高血鉀症[(請參閱副作用/不良反應([第 8.2 節](#)))]

發生高血鉀症的風險隨著腎功能下降而增加，並且在基期鉀濃度較高或其他有高血鉀症風險因子病人中的風險更高。開始 Kerendia 治療前測量所有病人的血清鉀濃度和 eGFR 並相應給藥[請參閱用法及用量([第 3.1 節](#))]。若血清鉀 > 5.0 mEq/L，請勿開始使用 Kerendia；若病人血清鉀濃度 > 4.8 至 5.0

mEq/L，則可考慮開始 Kerendia 治療，並根據病人特徵以及血清鉀濃度在開始治療的 4 週內進行額外血清鉀監測。

所有病人在開始用藥、重新使用 Kerendia 治療，或上調 Kerendia 劑量四週後皆需測量血清鉀濃度。之後，於 Kerendia 治療期間定期重新測量並相應調整劑量[請參閱用法及用量(第 3.1 節)]。若血清鉀濃度 > 5.5 mmol/L，病人需停用 Kerendia 治療。請依循當地高血鉀治療準則進行治療。如果血清鉀濃度 ≤ 5.0 mmol/L，則可再次使用 Kerendia 每天 1 次 10 毫克[請參閱用法及用量(第 3.1 節)]。

對於有高血鉀症風險的病人，可能需要更頻繁的監測，包括那些同時服用使鉀無法排除或增加血清鉀藥物的病人[請參閱交互作用(第 7.1 節、第 7.2 節)]。

2 腎功能受損

腎功能惡化會增加高血鉀症的風險。應根據標準實務視需要對腎臟功能持續進行監測[請參閱用法及用量(第 3.1 節)]。

若開始 Kerendia 治療前病人， $eGFR < 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，由於臨床使用經驗有限，應避免開始 Kerendia 治療[請參閱用法及用量(第 3.1 節)及藥物動力學特性(第 11 節)]。

若治療過程中病人進展至末期腎病($eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)，由於臨床使用經驗有限，需停用 Kerendia 治療[請參閱腎功能不全(第 6.7 節)]。

3 肝功能不全

目前沒有重度肝功能不全(Child Pugh C)病人之臨床研究資料。[請參閱藥物動力學特性(第 11 節)]。由於預期顯著增加 finerenone 暴露量，應避免在重度肝功能不全病人使用 Kerendia [請參閱特殊族群注意事項(第 6.6 節)]。

由於中度肝功能不全(Child Pugh B)病人的 finerenone 暴露量增加，應評估進行額外血清鉀監測，並依據病人特徵調整監測[請參閱特殊族群注意事項(第 6.6 節)]。

4 中度及弱效 CYP3A4 抑制劑

使用 Kerendia 治療併用中度 CYP3A4 抑制劑(例如：erythromycin、verapamil)及弱效 CYP3A4 抑制劑(例如：amiodarone、fluvoxamine)、可能增加 finerenone 暴露量[請參閱交互作用(第 7.1 節)]。病人需監測血清鉀濃度，特別是在開始使用 Kerendia、Kerendia 改變劑量或併服 CYP3A4 抑制劑[請參閱用法及用量(第 3.1 節)]。

由於預期增加 finerenone 血漿濃度，避免併服葡萄柚或葡萄柚汁[請參閱用法及用量(第 3.1 節)和交互作用(第 7.1 節)]。

5 強效和中度 CYP3A4 誘導劑

由於預期顯著降低 finerenone 血漿濃度，導致減少治療效果，避免併用 Kerendia 及強效 CYP3A4 誘導劑(例如：rifampicin、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、金絲桃)或中度 CYP3A4 誘導劑(例如：efavirenz) [請參閱交互作用(第 7.1 節)]。考慮選擇一種沒有影響或低誘導 CYP3A4 的替代併用藥物。

5 胚胎-胎兒毒性

在動物試驗中顯示本品有生殖毒性。和人類的相關性目前未知。[請參閱藥理特性(第10.3節)]。懷孕期間不應使用 Kerendia，除非評估過對母親的效益及對胎兒的風險。若病人在使用 Kerendia 期間懷孕，應向病人告知藥物對胎兒的風險。在接受 Kerendia 治療期間，建議具生育能力的女性應使用有效的避孕措施。在接受 finerenone 治療期間，建議女性不應哺乳。[請參閱特殊族群注意事項(第6.1節、第6.2節)]

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

目前並無懷孕期間使用 Kerendia 的資料能用來評估重大先天缺陷、流產或不良母體或胎兒結果的藥物相關風險。動物試驗結果顯示造成發育毒性的暴露量超過人體最大暴露量的4倍。(請參閱資料)懷孕期間不應使用 Kerendia，除非評估過對母親的效益及對胎兒的風險[請參閱警語及注意事項(第5.1節)]。

在適應症族群中，重大先天缺陷和流產的估計背景風險仍未知。所有懷孕都有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般族群中，發生重大先天性缺陷及臨床確認懷孕的孕婦發生流產之估計背景風險，分別為2%至4%與15%至20%。

資料

動物實驗數據

在大鼠的胚胎-胎兒毒性試驗中，在母體毒性劑量為10 mg/kg/天，相對於19倍人體 AUC_{未結合}暴露量下，finerenone 導致胎盤重量減少以及胎兒毒性跡象，包含胎兒體重減少以及骨化延遲情形。在30 mg/kg/天劑量下，內臟和骨骼變異的發生率增加(輕度水腫、臍帶縮短、囟門稍微腫大)以及一大鼠胎兒在 AUC_{未結合}約25倍人體濃度中出現複合性畸形，包括罕見的畸形(雙主動脈弓)。根據未發現任何不良事件(大鼠低劑量、兔子高劑量)的劑量，以 AUC_{未結合}暴露量得出安全範圍預期約人體10至13倍。在出生前和產後發育毒性試驗中，當大鼠在懷孕和哺乳期間暴露於本藥品時，在約4倍預估人體 AUC_{未結合}濃度中觀察到可能增加幼大鼠的死亡率及其他不良反應(幼大鼠體重減輕、延緩耳廓開展)。此外，大鼠後代的運動能力略有增加，但在約人體預估4倍的 AUC_{未結合}濃度下沒有出現其他神經行為改變。根據未發現任何不良事件的劑量，以 AUC_{未結合}暴露量得出安全範圍預期約人體2倍。

6.2 哺乳

風險摘要

目前未有關於finerenone或其代謝物進入人體乳汁內、作用於哺乳嬰兒或藥物對乳汁生成影響的資料。在研究藥品在出生前和產後發育毒性試驗中，在約人體預估4倍AUC_{未結合}暴露下觀察到可能增加幼大鼠的死亡率以及幼大鼠體重減輕。這些發現代表finerenone出現於大鼠乳汁中[請參閱特殊族群注意事項(第6.1節)與資料]。當藥物出現於動物乳汁中，代表該藥物可能會出現於人類乳汁中。若必須得使用Kerendia，則應中止哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕婦女服用Kerendia可能造成胎兒傷害[請參閱警語及注意事項(第5.1節)和特殊族群注意事項(第6.1節)]。在接受Kerendia治療期間，建議具生育能力的女性應使用有效的避孕措施。

6.4 小兒

未在18歲以下的病人中確定Kerendia的安全性和療效。

6.5 老年人

在FIDELIO-DKD和FIGARO-DKD試驗中共有6510位病人接受Kerendia治療，55%的病人年齡在65歲以上，14%的病人年齡在75歲以上。這些病人與較年輕的病人相比，整體而言其安全性及療效沒有差異。無須調整劑量。

6.6 肝功能不全

重度肝功能不全的病人(Child Pugh C)，避免使用Kerendia。

輕度或中度肝功能不全(Child Pugh A或B)病人，不建議調整劑量。

考慮對患有中度肝功能不全(Child Pugh B)的病人進行額外的血清鉀監測[請參閱用法及用量(第3.1.3節)和藥物動力學特性(第11節)]。

6.7 腎功能不全

針對eGFR < 25 mL/min/1.73 m²之病人，由於缺乏臨床使用經驗，不建議開始Kerendia治療[請參閱警語及注意事項(第5.1節)和藥物動力學特性(第11節)]。病人eGFR ≥ 25至< 60 mL/min/1.73m²，Kerendia起始劑量為每日1次10毫克。

持續治療期間，如果病患eGFR ≥ 15 mL/min/1.73m²，可以考慮繼續Kerendia治療，但應依據血鉀濃度調整治療劑量[請參閱用法及用量(第3.1節)]。開始治療後4週應測量eGFR，以確定是否可由起始劑量往上調升至目標劑量每日20毫克(請參閱表2)。對於進展至末期腎病的病人(eGFR < 15 mL/min/1.73 m²)，由於缺乏臨床使用經驗，需停用Kerendia治療[請參閱警語及注意事項(第5.1節)]。

7 交互作用

1 CYP3A4 抑制劑與誘導劑

強效 CYP3A4 抑制劑

Kerendia 為一種 CYP3A4 受質。併用強效 CYP3A4 抑制劑會增加 finerenone 的暴露量[請參閱藥物動力學特性(第11節)]，可能會增加 Kerendia 不良反應的風險。禁止併用 Kerendia 與強效 CYP3A4 抑制劑[請參閱禁忌(第4節)]。避免併服葡萄柚或葡萄柚汁。

中度和弱效 CYP3A4 抑制劑

Kerendia 為一種 CYP3A4 受質。併用中度或弱效 CYP3A4 抑制劑會增加 finerenone 的暴露量[請參閱藥物動力學特性(第11節)]，可能會增加 Kerendia 不良反應的風險。在開始投予 Kerendia 或中度或弱效 CYP3A4 抑制劑或劑量調整期間監測血清鉀濃度，並適當的調整 Kerendia 劑量[請參閱用法及用量(第3.1節)與交互作用(第7.2節)]。

強效和中度 CYP3A4 誘導劑

Kerendia 為一種 CYP3A4 受質。併用 Kerendia 與強效或中度 CYP3A4 誘導劑會減少 finerenone 的暴露量[請參閱藥物動力學特性(第11節)]，可能會減少 Kerendia 的療效。避免併用 Kerendia 與強效或中度 CYP3A4 誘導劑。

2 影響血清鉀的藥物

預期併服 Kerendia 與會增加血清鉀的藥物，將增加發生高血鉀症的風險。避免併服 Kerendia 及保鉀型利尿劑(例如：amiloride、triamterene)以及其他礦物性皮質素受體拮抗劑(MRAs) (例如：eplerenone、esaxerenone、spironolactone、canrenone)。併服 Kerendia 及中度或弱效 CYP3A4 抑制劑、鉀補充品、trimethoprim、或 trimethoprim-sulfamethoxazole 的病人，需要考慮額外進行血清鉀監測，並根據病人特徵調整監測。[請參閱用法及用量(第 3.1 節)和警語及注意事項(第 5.1 節)]

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在產品說明中有下列嚴重不良反應的相關資訊：

高血鉀症[請參閱警語及注意事項(第 5.1 節)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，某項藥物臨床試驗所觀察的不良反應率，無法與其他藥物的臨床試驗不良反應率直接比較，亦不能反映實際臨床觀察到的不良反應率。

在兩項隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心的樞紐性第三期試驗 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 中評估 Kerendia 的安全性，其中共有 6510 人。病人接受每天 1 次 10 或 20 毫克的治療，平均治療持續時間分別為 2.2 和 2.9 年。

整體而言，FIDELIO-DKD 試驗中有 32% 服用 Kerendia 及 34% 服用安慰劑的病人發生嚴重不良事件；這些發現與 FIGARO-DKD 試驗中的發現相似。兩項試驗中因不良事件而永久停用藥物的病人比例也相似 (6-7% 服用 Kerendia 的病人及 5-6% 服用安慰劑的病人)。

在兩項試驗中最常被通報($\geq 10\%$)不良反應為高血鉀[請參閱警語及注意事項(第 5.1 節)]。兩項試驗中因高血鉀而住院，在 Kerendia 組的病人有 0.9% 發生，而安慰劑組有 0.2%。兩項試驗中，因高血鉀導致永久停止治療，在接受 Kerendia 的病人有 1.7% 發生，而接受安慰劑的病人有 0.6%。

表 3 列出相較於安慰劑，較常發生於接受 Kerendia 治療，且發生於至少 1% 接受 Kerendia 的病人中的不良反應。

表 3：發生於 $\geq 1\%$ 接受 Kerendia 的病人，且相較於安慰劑更常被通報的不良反應(取自 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 的彙集資料)。

不良反應	Kerendia N=6510 n (%)	安慰劑 N=6489n (%)
高血鉀症	912(14.0)	448 (6.9)
低血壓	302 (4.6)	194 (3.9)
低血鈉症	82 (1.3)	47 (0.7)

實驗室檢測

開始使用 Kerendia 治療可能會導致 eGFR 在開始治療的前 4 週內出現初期小幅下降，接著穩定下來。在一項納入與第 2 型糖尿病相關的慢性腎病病人的試驗中，這種下降在停止治療後為可逆的。

開始 Kerendia 治療也會造成血清尿酸小幅升高。這種升高幅度似乎會隨著時間而減弱。

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊

9 過量

如果懷疑藥物過量，請立即停止 Kerendia 的治療。藥物過量的最可能的表現是高血鉀症。如果出現高血鉀症，應開始標準治療。

由於 Finerenone 與血漿蛋白結合的比例約為 90%，因此 finerenone 不太可能通過血液透析有效移除。

10 藥理特性

藥物治療類別:aldosterone拮抗劑

ATC Code: C03DA05

10.1 作用機轉

Finerenone是礦物性皮質素受體(MR)的非類固醇選擇性拮抗劑，MR可被醛固酮和皮質醇活化並調節基因轉錄。Finerenone在上皮(例如腎臟)和非上皮(例如心臟和血管)組織中阻斷MR介導的鈉再吸收和MR過度活化。MR過度活化被認為與纖維化和發炎有關。Finerenone對MR具有很高的效價和選擇性，對雄性素、黃體素、雌激素和糖皮質素受體則沒有相關親和力。

10.2 藥效藥理特性

在FIDELIO-DKD和FIGARO-DKD中，隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗在第2型糖尿病相關慢性腎臟疾病成年病人中，隨機分配到Finerenone組病人的安慰劑校正尿液白蛋白/尿液肌酸酐比例(UACR)的相對降低在第4個月時分別為31% (95% CI 29-34%)和32 % (95% CI 30-35%)，並且在試驗期間保持穩定。

在ARTS DN中，一項隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心第IIb期劑量探索試驗在CKD和T2D的成年病人中，每天1次接受finerenone 10 毫克和20毫克治療的病人在第90天安慰劑校正UACR 的相對降低分別為25%和38%。

以Kerendia治療的病人中，在治療第一個月平均收縮壓(SBP)減少3 mmHg及平均舒張壓(DBP)減少1-2 mmHg，之後維持血壓穩定。

心臟電生理學

在4倍最大核准建議劑量下，finerenone並沒有延長QT間隔至任何臨床相關的程度。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生殖力損害

Finerenone 在體外細菌回復突變(Ames)試驗、體外培養的中國倉鼠 V79 細胞染色體畸變試驗或小鼠體內微核試驗中沒有基因毒性。

在一項 2 年的致癌性研究中顯示，finerenone 在 Wistar 大鼠或 CD1 小鼠中沒有顯示出統計學上顯著的腫瘤反應增加。在雄性小鼠中，Leydig 細胞腺瘤在人體 AUC_{未結合} 26 倍的暴露量下有數值上的增加，並且不具有臨床相關性。Finerenone 不會對雄性大鼠的生殖力造成損害，但在 AUC 為人體最大暴露量的 20 倍時會使雌性大鼠的生殖力受損。

11 藥物動力學特性

Finerenone 暴露量在 1.25 至 80 毫克(最大核准建議劑量的 0.06 至 4 倍)的劑量範圍內成比例增加。在服藥 2 天後達到 finerenone 穩定期。在給予病人 20 毫克的 finerenone 後，估計的 $C_{max,md}$ 穩定期幾何平均數為 160 $\mu\text{g/L}$ ，且 $AUC_{\tau,md}$ 穩定期幾何平均數為 686 $\mu\text{g.h/L}$ 。

吸收

Finerenone 口服後會完全吸收，但經過代謝後，絕對生體可用率為 44%。Finerenone 在給藥後的 0.5 至 1.25 小時達到 C_{max} 。

食物的影響

與高脂肪、高熱量食物一起給藥後，對 finerenone 的 AUC 沒有臨床顯著影響。

分佈

Finerenone 在穩定期的分佈體積(V_{ss})為 52.6 L。Finerenone 在體外的血漿蛋白結合率為 92%，主要是與血清白蛋白結合。

排除

Finerenone 的終端半衰期約為 2 至 3 小時，全身血液清除率約為 25 L/h。

代謝

Finerenone 主要由 CYP3A4 代謝(90%)，少部分由 CYP2C8 (10%)代謝為無活性代謝物。

排泄

大約 80%的給藥劑量透過尿液排泄(< 1%為原形)和約 20%經糞便排泄(< 0.2%為原形)。

特殊族群

年齡(18 至 79 歲)、性別、人種/種族(白人、亞洲人、黑人和西班牙裔)或體重(58 至 121 公斤)對 finerenone 的藥物動力學沒有臨床上的顯著影響。

腎功能不全

與 $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的病人相比， $eGFR 15 \text{ 至} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 病人的 finerenone AUC 或 C_{max} 值沒有臨床上的相關差異。關於依據 $eGFR$ 與血清鉀濃度的給藥建議，請參閱用法及用量([第 3.1 節](#))。

肝功能不全

肝硬化伴隨輕度肝功能不全(Child Pugh A)的病人服用藥物，未對 finerenone 暴露量表現出臨床上的顯著影響。

與健康對照受試者相比，中度肝功能不全的肝硬化病人(Child Pugh B)服用 finerenone，平均 AUC 增加 38%， C_{max} 不變。

未研究重度肝功能不全(Child Pugh C)對 finerenone 暴露量的影響。

藥物交互作用試驗

臨床試驗和模型輔助方法(Model-Informed Approaches)

強效 CYP3A 抑制劑：併用 itraconazole (強效 CYP3A4 抑制劑)可使 finerenone 的 AUC 增加 > 400%。

中度 CYP3A 抑制劑：併用 erythromycin (中度 CYP3A4 抑制劑)可使 finerenone 的平均 AUC 和 Cmax 分別增加 248%和 88%。

弱效 CYP3A 抑制劑：併用 amiodarone (弱效 CYP3A4 抑制劑)可使 finerenone 的 AUC 增加 21%。

強效或中度 CYP3A 誘導劑：併用 efavirenz (中度 CYP3A4 誘導劑)與 rifampicin (強效 CYP3A4 誘導劑)可使 finerenone 的 AUC 分別降低 80%和 90%。

其他藥物：併用 gemfibrozil (強效 CYP2C8 抑制劑)、omeprazole (氫離子幫浦阻斷劑)或制酸劑氫氧化鋁和氫氧化鎂時，finerenone 的藥物動力學沒有臨床上的顯著差異。Finerenone 或併用 digoxin (P-gp 受質)或 warfarin (CYP2C9 受質)並沒有臨床上顯著的藥物動力學差異。將 Finerenone 與 midazolam (CYP3A4 受質)或 repaglinide (CYP2C8 受質)併用時，其藥物動力學並沒有臨床上顯著的差異。每天 1 次 40 毫克 finerenone 的多重劑量對 BCRP 和 OATP 受質 rosuvastatin 的 AUC 或 Cmax 並未造成臨床相關影響。

12 臨床試驗資料

FIDELIO-DKD (NCT：02540993)和 FIGARO-DKD (NCT：02545049)試驗是隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗，針對與第 2 型糖尿病(T2D)相關的慢性腎病(CKD)成年病人進行。在 FIDELIO-DKD 試驗中，病人需要 UACR 為 30 至 < 300 mg/g、eGFR 為 25 至 < 60 mL/min/1.73 m² 和糖尿病性視網膜病變，或 UACR ≥ 300 mg/g 和 eGFR 為 25 至 < 75 mL/min/1.73 m² 才符合納入資格。

在 FIGARO-DKD 中，病人需要 UACR 為 30 mg/g 至 < 300 mg/g 和 eGFR 為 25 至 90 mL/min/1.73m²，或 UACR ≥ 300 mg/g 和 eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²。兩項試驗均排除已知具有重大非糖尿病腎臟疾病的病人。所有病人在篩選時的血清鉀均應 ≤ 4.8 mEq/L，並接受標準背景照護治療，包括最大耐受仿單建議劑量的血管張力素轉化酶抑制劑(ACEi)或血管張力素受體拮抗劑(ARB)。由於 1A 級建議應給與 MRA 治療，因此診斷為左心室射出分率降低的心臟衰竭且 NYHA 分類為第二級至第四級的病人將被排除。Kerendia 的起始劑量取決於篩選時的 eGFR (若 eGFR 介於 25 至 < 60 mL/min/1.73 m² 之間，則給予每天 1 次 10 毫克；若 eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²，則給予每天 1 次 20 毫克)。可在試驗期間調整 Kerendia 的劑量，目標劑量為每天 1 次 20 毫克。

FIDELIO-DKD 試驗的主要目的為確定 Kerendia 是否可降低 eGFR 持續降低 ≥ 40%、腎衰竭(定義為長期透析、腎臟移植或 eGFR 持續降低至 < 15 mL/min/1.73m²)，或腎臟死亡的發生率。次要目的為心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞(MI)、非致命性中風或因心衰竭住院首次出現時間的複合指標。

FIGARO-DKD 試驗的主要目的是確定 Kerendia 是否減少心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞(MI)、非致命性中風或因心衰竭住院的首次發生時間。次要目的為腎衰竭、eGFR 相較於基期持續下降 40% 以上至少 4 週、或腎臟死亡的出現時間複合指標。

在 FIDELIO-DKD 中，總共有 5674 位病人被隨機分配至接受 Kerendia (N=2833)或安慰劑(N=2841)，追蹤時間中位數為 2.6 年。試驗族群的平均年齡為 66 歲，且 70%的病人為男性。全球試驗族群中白人佔約 63%，亞洲人佔約 25%，黑人佔約 5%。基期時，平均 eGFR 為 44 mL/min/1.73m²；其中 55% 的病人 eGFR < 45 mL/min/1.73m²。尿液白蛋白/尿液肌酐比例(UACR)的中位數為 852 mg/g，糖化血色素(HbA1c)平均值為 7.7%且平均血壓為 138/76 mmHg。大約 46%的病人具有動脈粥狀硬化心血管疾病的病史以及 8%的病人具有心衰竭的病史。

基期時，99.8%的病人曾接受 ACEi 或 ARB 治療。大約 97%的病人使用抗糖尿病藥物(胰島素 [64.1%]、雙胍類[44%]、類升糖素胜肽-1 [GLP-1]受體促效劑[7%]、鈉-葡萄糖共同輸送器-2 [SGLT2]抑制劑[5%])，74%使用 statin 藥物，57%使用抗血小板藥物。

在 FIGARO-DKD 中，總共有 7352 位病人被隨機分配至接受 Kerendia (N=3686)或安慰劑(N=3666)，追蹤時間為 3.4 年。相較於 FIDELIO-DKD，FIGARO-DKD 的基期 eGFR 較高(eGFR 平均為 68，62%的病人為 eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m²)且 UACR 中位數較低(308 mg/g)。除此以外，兩項試驗在基期病人特徵和背景治療方面均相似。

在 FIDELIO-DKD 中，Kerendia 相較於安慰劑，顯著降低主要複合指標(eGFR 持續降低 $\geq$ 40%、腎功能衰竭或腎臟死亡)的風險 (HR 0.82, 95% CI 0.73-0.93, p=0.001)，如表 4 與圖 1 所示。治療效果反映 eGFR 持續降低 $\geq$ 40%和腎功能衰竭惡化的減少。在該試驗中僅有少數的腎臟死亡。

Kerendia 與安慰劑相比，也顯著降低了心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞(MI)、非致命性中風或因心衰竭住院的關鍵次要複合指標風險(HR 0.86, 95% CI 0.75-0.99, p=0.034)，如表 4 與圖 3 所示。治療效果反映 CV 死亡、非致命性 MI 和因心衰竭住院的減少。

次要指標中自基期至第 4 個月的 UACR 變化，Kerendia 組與安慰劑相比，相對降低 31.2% (95% CI 28.5-33.8%)。

Kerendia 治療效果的主要和關鍵次要指標在各次族群分析中基本一致，包括地區、eGFR、UACR、收縮壓(BP)以及基期的 HbA1c。

在 FIGARO-DKD 中，Kerendia 降低 CV 死亡、非致命性 MI、非致命性中風或因心衰竭住院之主要複合指標的風險(HR 0.87，95% CI 0.76-0.98，p=0.026)，如表 4 和圖 4 所示。治療效果主要來自於對心衰竭住院的影響，儘管 CV 死亡也對治療效果有所貢獻。對主要複合指標的治療效果在各次族群(包括已患有和未患有心血管疾病的病人)分析中基本一致。腎臟複合指標的結果列於表 4 和圖 2。

表 4：第 3 期試驗 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 中主要和次要事件發生時間(time-to-event)指標(及其個別事件)的分析

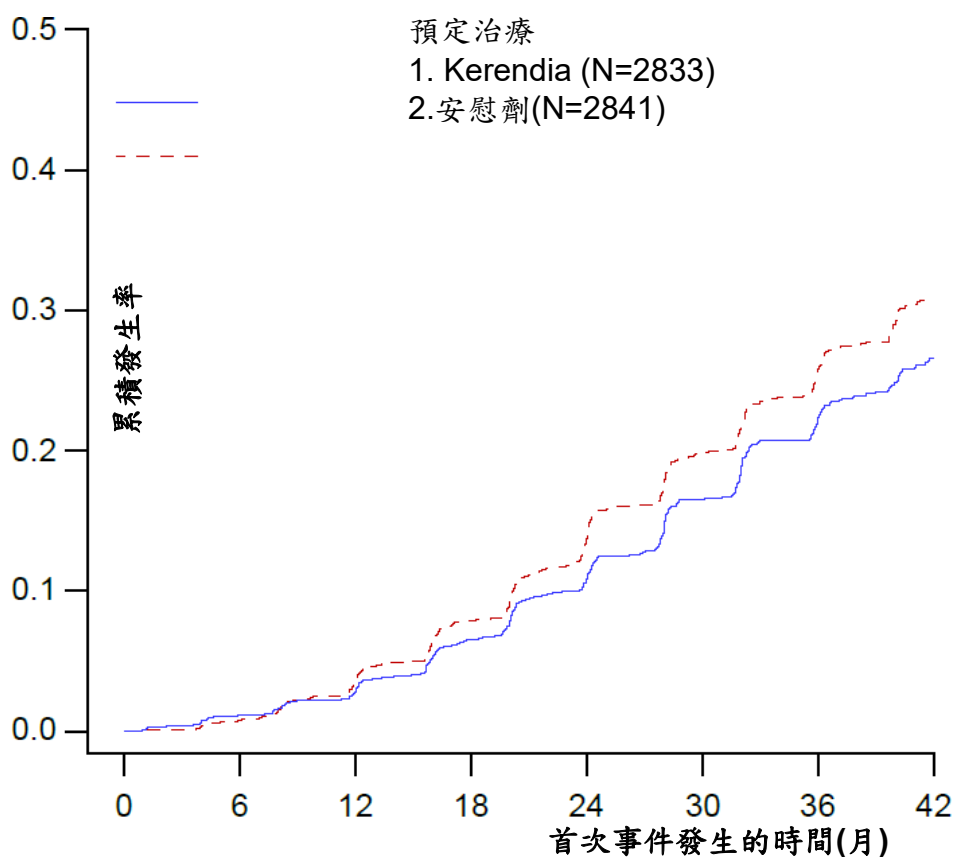
	FIDELIO-DKD				FIGARO-DKD			
	Kerendia N=2833	安慰劑 N=2841	治療效果 Kerendia / 安慰劑		Kerendia N=3686	安慰劑 N=3666	治療效果 Kerendia / 安慰劑	
事件發生時間指標：	事件發生率 (100 病人 年)	事件發生 率(100 病 人年)	風險比 (95% CI)	P 值	事件發生率 (100 病人年)	事件發生率 (100 病人 年)	風險比 (95% CI)	P 值
腎衰竭、eGFR 持續下降 $\geq$ 40%或腎臟死亡複合指標	7.6	9.1	0.82 [0.73; 0.93]	0.001	3.2	3.6	0.87 [0.76; 1.01]	-
腎衰竭	3.0	3.4	0.87 [0.72; 1.05]	-	0.4	0.5	0.72 [0.49;1.05]	-
eGFR 持續下降 $\geq$ 40%	7.2	8.7	0.81 [0.72; 0.92]	-	3.0	3.5	0.87 [0.75;>1.00]	-
腎臟死亡	-	-	-	-	-	-	-	-

CV 死亡、非致命性 MI、非致命性中風、或因心衰竭住院的複合指標	5.1	5.9	0.86 [0.75; 0.99]	0.034	3.9	4.5	0.87 [0.76; 0.98]	0.026
CV 死亡	1.7	2.0	0.86 [0.68;1.08]	-	1.6	1.7	0.90 [0.74; 1.09]	-
非致命性 MI	0.9	1.2	0.80 [0.58;1.09]	-	0.9	0.9	0.99 [0.76; 1.31]	-
非致命性中風	1.2	1.2	1.03 [0.76;1.38]	-	0.9	0.9	0.97 [0.74; 1.26]	-
因心衰竭而住院	1.9	2.2	0.86 [0.68;1.08]	-	1.0	1.4	0.71 [0.56; 0.90]	-

p 值：來自分層對數等級檢定的雙尾 p 值

CI = 信賴區間、CV = 心血管、eGFR = 估計之腎絲球過濾率、M = 心肌梗塞、N = 受試者人數、n = 發生事件的受試者人數、pt-yr = 病人年。備註：首次事件出現時間以 Cox 比例風險模型進行分析。對於發生多重事件的病人，複合指標僅會使用第一起發生的事件。個別項目首次事件數的總和並不等於複合指標中的事件數總和。

圖 1：FIDELIO-DKD 試驗中首次出現腎衰竭、eGFR 自基期持續下降 $\geq 40\%$ 或腎臟死亡的時間



有風險的病人人數

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

圖 2：FIGARO-DKD 試驗中首次出現腎衰竭、eGFR 自基期持續下降 $\geq 40\%$ 或腎臟死亡的時間

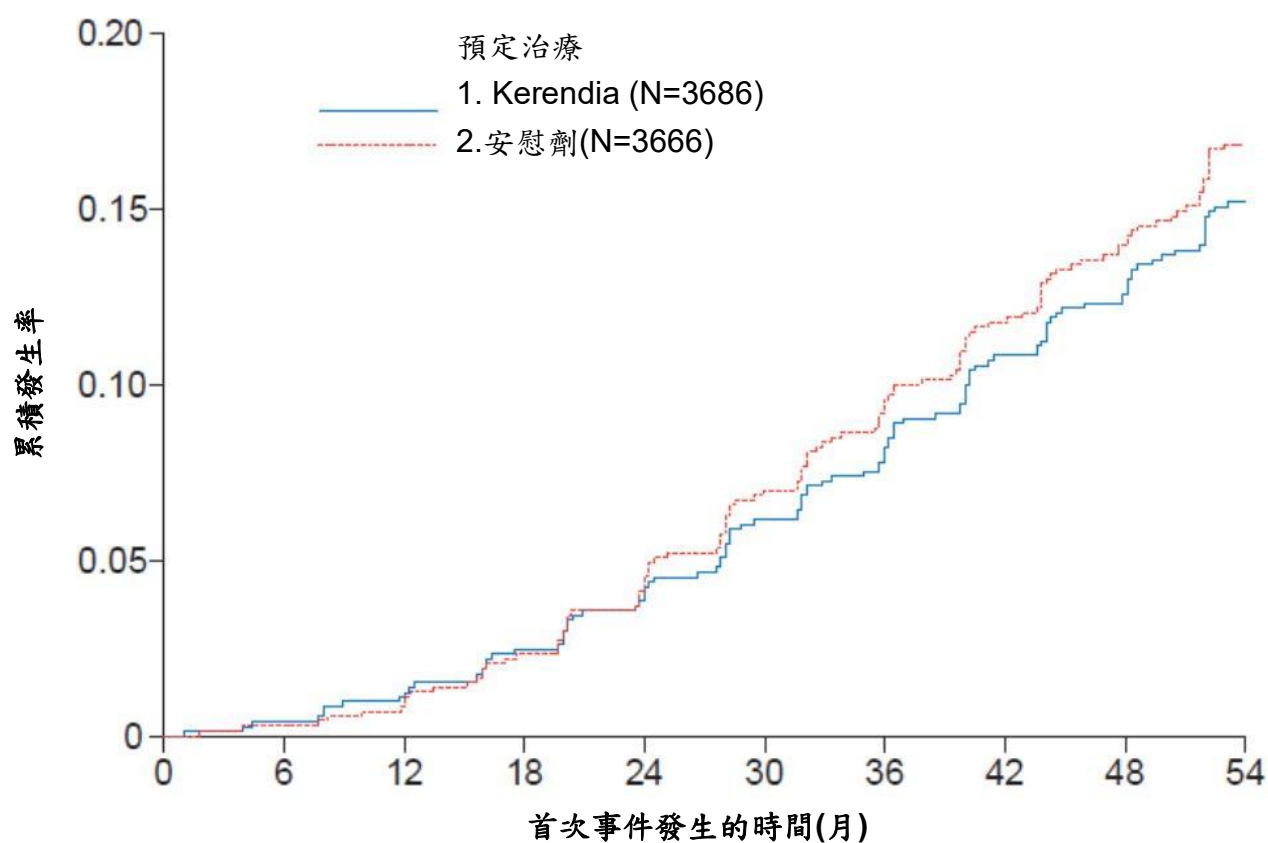


圖 3：FIDELIO-DKD 試驗中首次出現 CV 死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風，或因心衰竭住院的時間。

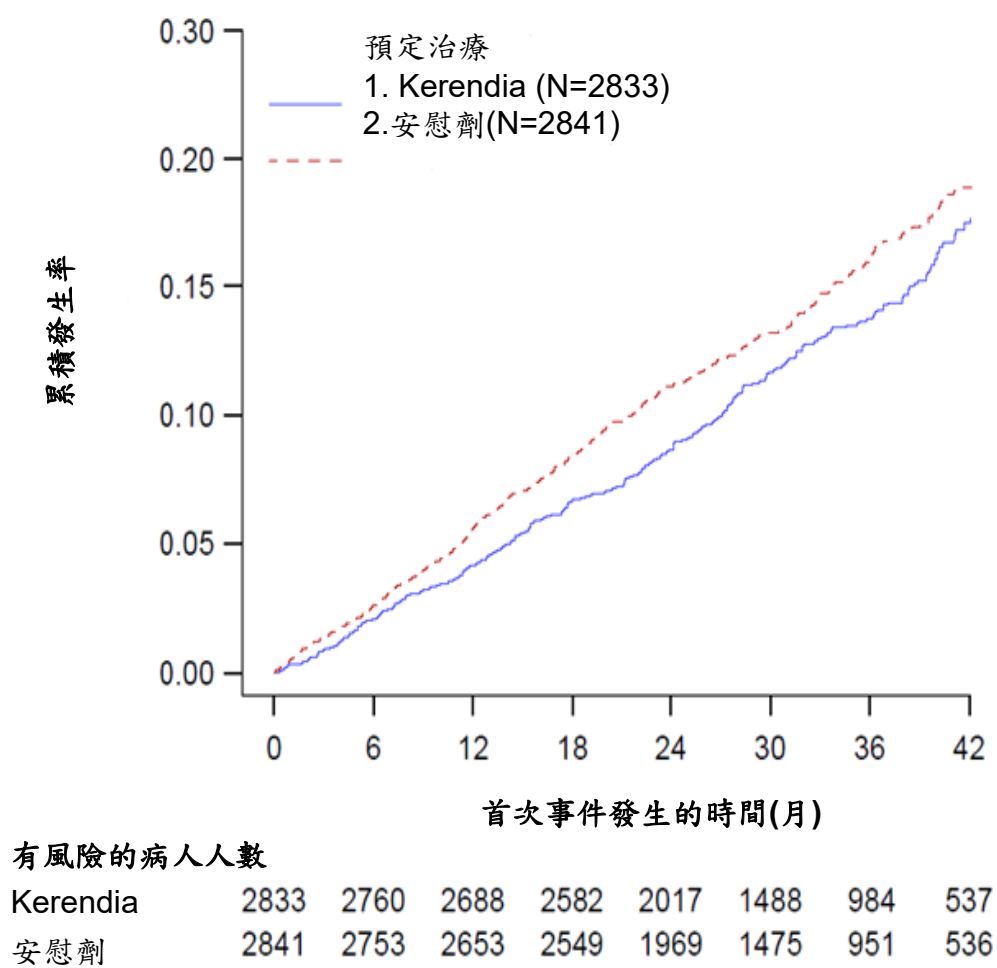
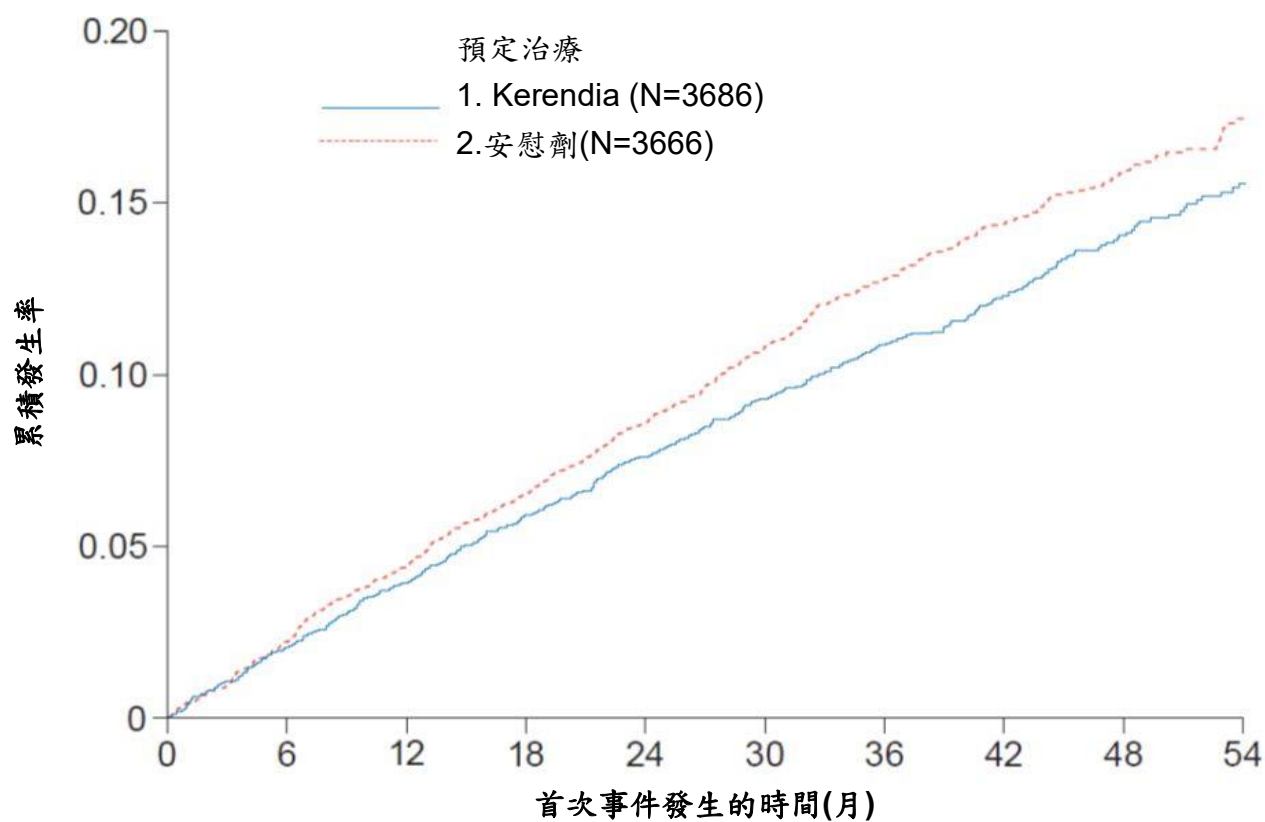


圖 4：FIGARO-DKD 試驗中首次出現 CV 死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風，或因心衰竭住院的時間



有風險的病人人數

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

14 包裝及儲存

14.1 包裝

PVC/PVDC/Al 或 PP/Al 鋁箔盒裝

14.2 效期

參照外盒標示

14.3 儲存條件

儲存溫度不可超過30°C。

14.4 儲存注意事項

目前尚無資訊

15 其他

製造廠(含包裝廠)：Bayer AG

廠 址：Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

藥 商：台灣拜耳股份有限公司

地 址：台北市信義路五段 7 號 53 樓

電 話：(02) 81011000

網 址：www.bayer.com.tw

CCDS03/TW02/202210