

核准日期:

修改日期:

## 非奈利酮片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称: 非奈利酮片

商品名称: 可申达® (Kerendia®)

英文名称: Finerenone Tablets

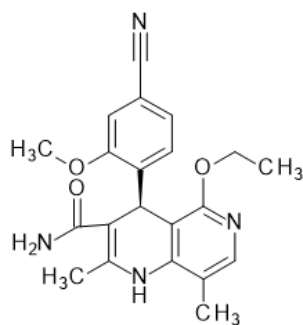
汉语拼音: Feinailitong Pian

### 【成份】

主要成份: 非奈利酮

化学名称: (4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺

化学结构式:



分子式:  $C_{21}H_{22}N_4O_3$

分子量: 378.43

辅料: 微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、乳糖一水合物、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠, 薄膜包衣包含: 羟丙甲纤维素、滑石粉、二氧化钛、氧化铁红 (10 mg 规格) 或氧化铁黄 (20 mg 规格)

### 【性状】

本品为薄膜衣片。

10mg 规格：粉红色长椭圆形片剂，一面刻有“10”字样，另一面刻有“FI”字样。

20mg 规格：淡黄色长椭圆形片剂，一面刻有“20”字样，另一面刻有“FI”字样。

### 【适应症】

本品用于与 2 型糖尿病相关的慢性肾脏病成人患者（肾小球滤过率估计值 [eGFR]  $\geq 25$  至  $< 75$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，伴白蛋白尿），可降低 eGFR 持续下降、终末期肾病的风险。

### 【规格】

(1) 10 mg; (2) 20 mg

### 【用法用量】

#### 开始非奈利酮治疗前

开始前测量血清钾水平和肾小球滤过率估计值（eGFR）。如果血清钾  $> 5.0$  mmol/L，请勿开始治疗（参见【注意事项】）。

#### 推荐起始剂量

根据 eGFR 以确定非奈利酮的推荐起始剂量，参见表 1。

表 1：推荐起始剂量

eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	起始剂量
$\geq 60$	20 mg，每日一次
$\geq 25$ 至 $< 60$	10 mg，每日一次
$< 25$	不推荐使用

对于无法吞咽整片片剂的患者，可在用药前将非奈利酮片压碎并与水或软食（例如苹果酱）混合后立即口服。

#### 监测和剂量调整

非奈利酮的目标剂量为 20 mg，每日一次。

在开始治疗后 4 周内检测血清钾并调整剂量（参见表 2）；如果血清钾水平在 4.8~5.0 mmol/L 之间，则可根据临床判断和血清钾水平考虑开始非奈利酮治疗，并在前 4 周内进行额外的血清钾监测（参见【注意事项】）。在剂量调整后 4 周内和整个治疗期间监测血清钾，并按需调整剂量（参见表 2）（参见【注意事项】和【药物相互作用】）。

表 2：基于当前血清钾浓度和当前剂量的剂量调整

		当前非奈利酮剂量	
		10 mg，每日一次	20 mg，每日一次
当前血清钾 (mmol/L)	$\leq 4.8$	将剂量上调至 20 mg，每日一次。 *	维持 20 mg 剂量，每日一次。
	$> 4.8$ 至 $5.5$	维持 10 mg 剂量，每日一次。	维持 20 mg 剂量，每日一次。

)	>5.5	暂停非奈利酮治疗。 如果血清钾 $\leq 5.0$ mmol/L, 则考虑重新开始治疗, 剂量为 10 mg, 每日一次。	暂停非奈利酮治疗。 如果血清钾 $\leq 5.0$ mmol/L, 则重新开始治疗, 剂量为 10 mg, 每日一次。
---	------	---	---

\*如果 eGFR 与上次检测相比降低 30%以上, 则维持 10 mg 剂量。

### 药物漏服

指导患者在发现漏服药物后尽快服用, 但仅在漏服当天服用。否则患者应跳过该剂量, 并按照处方继续服用下一剂量。

### 【不良反应】

#### 安全性特征总结

非奈利酮治疗期间最常报告的不良反应为高钾血症 (18.3%) (参见【注意事项】)。

#### 不良反应列表

在关键性 III 期研究 FIDELIO-DKD 中, 在慢性肾病伴 2 型糖尿病的患者中评价了非奈利酮的安全性。在该研究中, 2827 例患者接受了非奈利酮治疗 (10 或 20 mg, 每日一次), 平均治疗持续时间为 2.2 年。

观察到的不良反应见表 3。根据 MedDRA 的系统器官分类数据库和发生率惯例对这些不良反应进行了分类。

这些不良反应根据发生率按严重程度降序进行分组。

发生率定义如下:

非常常见 ( $\geq 1/10$ ); 常见 ( $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ); 不常见 ( $\geq 1/1000$  至  $< 1/100$ ); 罕见 ( $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1000$ ); 非常罕见 ( $< 1/10000$ ); 不详 (无法根据已有数据估计)。

表 3: 不良反应

系统器官分类 (MedDRA)	非常常见	常见	不常见
代谢及营养类疾病	高钾血症	低钠血症	
血管与淋巴管类疾病		低血压	
皮肤及皮下组织类疾病		瘙痒	
各类检查		肾小球滤过率降低	血红蛋白降低

#### 选定的不良反应描述

##### 高钾血症

在 FIDELIO-DKD 研究中, 接受非奈利酮治疗的患者中有 18.3% 报告了高钾血症事件, 而接受安慰剂治疗的患者中有 9.0% 报告了该事件。在接受非奈利酮治疗的患者中, 大多数高钾血症事件为轻至中度, 且已恢复。非奈利酮组 (1.6%) 高钾血症严重事件的报告频率高于安慰剂组 (0.4%)。分别有 21.7% 和 4.5% 的接受非奈利酮治疗的患者以及 9.8% 和 1.4% 的接受安慰剂治疗的患者报告血清钾浓

度>5.5 mmol/L 和>6.0 mmol/L。

2.3%接受非奈利酮治疗和 0.9%接受安慰剂治疗的患者因高钾血症永久终止治疗。非奈利酮组因高钾血症住院的发生率为 1.4%，安慰剂组为 0.3%。

与安慰剂相比，在接受非奈利酮治疗的第一个月观察到平均血清钾较基线升高，第 4 个月时观察到的最大组间差异为 0.23 mmol/L，此后非奈利酮与安慰剂之间的血清钾差异保持稳定。

相关信息也可参见【用法用量】和【注意事项】。

### 低血压

在 FIDELIO-DKD 研究中，4.8%接受非奈利酮治疗和 3.4%接受安慰剂治疗的患者报告了低血压事件。接受非奈利酮治疗的患者中，大多数低血压事件为轻度或中度且已恢复。1 例患者（<0.1%）因低血压永久终止治疗。非奈利酮组因低血压住院的发生率为 0.2%，安慰剂组为 0.2%。

接受非奈利酮治疗的患者中，第 1 个月时平均收缩压下降 2~4 mmHg，平均舒张压下降 1~2 mmHg，此后保持稳定。

### 肾小球滤过率（GFR）下降

在 FIDELIO-DKD 研究中，6.3%接受非奈利酮治疗和 4.7%接受安慰剂治疗的患者报告了 GFR 降低事件。接受非奈利酮治疗的患者中，大多数 GFR 降低事件为轻度或中度且已恢复。非奈利酮组因 GFR 降低永久终止治疗的发生率为 0.2%，安慰剂组为 0.3%。非奈利酮组因 GFR 降低而住院的发生率为 0.1%，安慰剂组为 0.1%。

与安慰剂相比，接受非奈利酮治疗的患者 eGFR 最初降低（平均 2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>），这种降低会随时间推移而减弱。这种降低现象在连续治疗期间似乎是可逆的。

### 血红蛋白降低

治疗 4 个月后，经安慰剂校正的平均血红蛋白绝对值下降 0.14 g/dL，平均红细胞压积绝对值下降 0.46%。血红蛋白和红细胞压积的变化为一过性，在约 24 个月达到与安慰剂组相似的水平。与接受安慰剂治疗的患者（6.7%）相比，接受非奈利酮治疗的患者（7.4%）中贫血略有增加。严重贫血事件的发生率较低且分布均匀（非奈利酮组为 0.5%，安慰剂组为 0.7%）。

### 【禁忌】

- 对活性成份或任何辅料过敏。
- 与 CYP3A4 强效抑制剂（参见【药物相互作用】）联合用药，例如，
  - 伊曲康唑
  - 酮康唑
  - 利托那韦

- 奈非那韦
  - 考比司他
  - 克拉霉素
  - 泰利霉素
  - 奈法唑酮
- 患有 Addison 氏病

## 【注意事项】

### 高钾血症

在接受本品治疗的患者中观察到高钾血症。

一些患者发生高钾血症的风险较高。

危险因素包括低 eGFR 水平、高血清钾水平以及既往发生过高钾血症。须考虑对这些患者进行更频繁的监测。

*开始和继续治疗*（参见【用法用量】）

如果血清钾 $>5.0$  mmol/L，则不应开始本品治疗。

如果血清钾在 $>4.8\sim 5.0$  mmol/L 之间，则可根据患者情况和血清钾水平考虑开始本品治疗，并在 4 周内进行额外的血清钾监测。

如果血清钾 $>5.5$  mmol/L，则暂停对患者给予本品治疗。须遵循当地指南对高钾血症进行管理。

如果血清钾 $\leq 5.0$  mmol/L，则可重新开始本品治疗，剂量为 10 mg，每日一次。

### 监测

在开始、重新开始本品治疗或上调本品剂量后 4 周，重新监测所有患者的血清钾和 eGFR。之后，根据患者情况和血清钾水平，定期和按需对血清钾进行重新监测（参见【用法用量】）。

### 联合用药

与可能会升高血清钾的药物联合用药会增加高钾血症的风险（参见【药物相互作用】）。另见“与影响非奈利酮暴露量的药物联合用药”部分。

非奈利酮不应与以下药物联合使用：

- 保钾利尿剂（例如阿米洛利、氨苯蝶啶）。
- 其他盐皮质激素受体拮抗剂（MRA），例如依普利酮、艾沙利酮、螺内酯、坎利酮。

当与以下药物联合时，应谨慎使用非奈利酮并监测血清钾：

- 钾补充剂。
- 甲氧苄啶或甲氧苄啶/磺胺甲噁唑。可能需要暂时停用本品。

### 肾功能损害

高钾血症的风险随着肾功能的降低而增加。应根据标准临床操作，按需持续监测肾功能（参见【用法用量】）。

#### *开始治疗*

由于临床数据有限，不应在 eGFR<25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者中开始本品治疗（参见【用法用量】和【临床药理】）。

#### *继续治疗*

由于临床数据有限，进展至终末期肾病（eGFR<15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）的患者应停止本品治疗。

#### 肝功能损害

重度肝功能损害患者不应开始本品治疗（参见【用法用量】）。尽管尚未对这些患者进行研究（参见【临床药理】），但预计非奈利酮暴露量将显著增加。

由于非奈利酮暴露量增加，可能需要对使用本品的中度肝功能损害患者进行额外的监测。考虑进行额外的血清钾监测，并根据患者情况调整监测（参见【用法用量】和【临床药理】）。

#### *心力衰竭*

III 期临床研究排除了诊断为射血分数降低的纽约心脏病协会（NYHA）II-IV 级的心力衰竭确诊患者（参见【临床试验】）。

#### 与影响非奈利酮暴露量的药物联合用药

##### *CYP3A4 中效和弱效抑制剂*

在本品与 CYP3A4 中效或弱效抑制剂联合使用期间，应监测血清钾（参见【药物相互作用】）。

##### *CYP3A4 强效和中效诱导剂*

本品不应与 CYP3A4 强效或中效诱导剂联合使用（参见【药物相互作用】）。

#### *葡萄柚*

在接受非奈利酮治疗期间，不应食用葡萄柚或饮用葡萄柚汁（参见【药物相互作用】）。

#### 辅料信息

本品处方中含乳糖，患有罕见的遗传性半乳糖不耐受、乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症的患者不应使用本品。

本品含有钠，每片含小于 1 mmol（23 mg）的钠，即基本为“无钠”。

#### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 女性避孕

有生育能力的女性应在接受非奈利酮治疗期间采取有效的避孕措施。

### 妊娠期

尚无妊娠女性使用非奈利酮的数据。

动物研究表明存在生殖毒性（参见【药理毒理】）。

妊娠期间不应使用非奈利酮，除非女性的临床状况需要非奈利酮治疗。如果女性在服用非奈利酮期间怀孕，应告知其胎儿所面临的潜在风险。

### 哺乳期

尚不清楚非奈利酮或其代谢物是否经人乳汁分泌。

已有的动物药代动力学/毒理学数据显示，非奈利酮及其代谢物经乳汁分泌。经该途径暴露于药物的大鼠幼仔出现了不良反应（参见【药理毒理】）。

不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。

在权衡了哺乳对于婴儿的获益和治疗对于母体的获益后，必须做出停止哺乳或是中止/放弃非奈利酮治疗的决定。

### 生育能力

尚无非奈利酮对人类生育能力影响的数据。

动物研究表明，在暴露量超出最大人体暴露量时观察到雌性动物生育能力受损，表明临床相关性较低（参见【药理毒理】）。

### **【儿童用药】**

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

### **【老年用药】**

在 FIDELIO-DKD 研究中，在接受非奈利酮治疗的 2827 例患者中，58% 的患者年龄 $\geq 65$  岁，15% 的患者年龄 $\geq 75$  岁。在这些患者和年轻患者之间未观察到安全性或有效性的总体差异。无需调整剂量。

### **【药物相互作用】**

仅在成人中进行了相互作用研究。

非奈利酮几乎完全通过细胞色素 P450 (CYP) 介导的氧化代谢清除（主要通过 CYP3A4 代谢[90%]，CYP2C8 对代谢的贡献较小[10%]）。

### **禁止联合使用的药物**

*CYP3A4 强效抑制剂*

禁止非奈利酮与伊曲康唑、克拉霉素和其他 CYP3A4 强效抑制剂（例如酮康唑、利托那韦、奈非那韦、考比司他、泰利霉素或奈法唑酮）联合用药（参见【禁忌】），联合用药可能会显著增加非奈利酮的暴露。

### 不建议联合使用的药物

#### *CYP3A4 强效和中效诱导剂*

本品不应与利福平或其他 CYP3A4 强效诱导剂（例如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、圣约翰草），以及依非韦伦或其他 CYP3A4 中效诱导剂联合用药。这些 CYP3A4 强效和中效诱导剂可能会显著降低非奈利酮的暴露，进而降低疗效。（参见【注意事项】）

#### *升高血清钾的药物（参见【注意事项】）*

本品不应与保钾利尿剂（例如阿米洛利、氨苯蝶啶）以及其他盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）（例如依普利酮、艾沙利酮、螺内酯、坎利酮）联合用药。这些药物可能会增加高钾血症的风险（参见【注意事项】）。

非奈利酮与补钾剂和甲氧苄啶或甲氧苄啶/磺胺甲噁唑联合用药可能会增加高钾血症的风险。因此需要对血清钾进行监测。

在接受甲氧苄啶或甲氧苄啶/磺胺甲噁唑治疗期间，可能需要暂时停用非奈利酮。

#### *葡萄柚*

葡萄柚或葡萄柚汁可能会通过抑制 CYP3A4 而使非奈利酮的血浆浓度升高，因此在非奈利酮治疗期间不应食用葡萄柚或饮用葡萄柚汁（参见【注意事项】）。

### 需要谨慎联合使用的药物

#### *CYP3A4 中效和弱效抑制剂*

在一项临床研究中，联合使用红霉素（500 mg，每日 3 次）导致非奈利酮的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 3.5 倍和 1.9 倍。另一项临床研究中，联合使用维拉帕米（240 mg 控释片，每日一次）导致非奈利酮的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 2.7 倍和 2.2 倍。建议酌情调整非奈利酮的剂量。

基于生理学的药代动力学（PBPK）模拟表明，联合使用 CYP3A4 弱效抑制剂氟伏沙明（100 mg，每日两次）导致非奈利酮的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 1.6 倍和 1.4 倍。建议酌情调整非奈利酮的剂量。

血清钾可能会升高，因此建议对血清钾进行监测，尤其是在开始使用或改变非奈利酮或 CYP3A4 抑制剂的剂量时（参见【用法用量】和【注意事项】）。

#### *抗高血压药物*

联合使用多种其他抗高血压药物会增加低血压风险。针对这些患者，建议进行血压监测。

#### **【药物过量】**

预计药物过量最可能的表现为高钾血症。如果出现，应开始针对高钾血症的标准治疗。

鉴于非奈利酮与血浆蛋白的结合率约为 90%，因此不太可能通过血液透析的方法有效清除体内的非奈利酮。

#### **【临床药理】**

##### **作用机制**

非奈利酮是一种非甾体选择性盐皮质激素受体（MR）拮抗剂，MR 可被醛固酮和皮质醇激活并调节基因转录，MR 过度激活会导致纤维化和炎症。非奈利酮是 MR 的强效和选择性拮抗剂，可阻断上皮（如肾脏）和非上皮（如心脏和血管）组织中 MR 介导的钠重吸收和 MR 过度激活，对雄激素、孕激素、雌激素和糖皮质激素受体无亲和力。

##### **药效学**

在一项在患有慢性肾病伴 2 型糖尿病的成人患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究（FIDELIO-DKD）中，随机分配至非奈利酮组的患者经安慰剂校正的尿白蛋白/肌酐比值（UACR）的相对降低在第 4 个月为 31%（95%置信区间[CI]为 29%~34%），并在试验期间保持稳定。

在接受非奈利酮治疗的患者中，第 1 个月平均收缩压降低了 3 mmHg，平均舒张压降低了 1~2 mmHg，此后保持稳定。

#### *心脏电生理学*

在最大批准推荐剂量的 4 倍剂量下，非奈利酮未引起有临床意义的 QT 间期延长。

##### **药代动力学**

非奈利酮片在中国健康男性受试者中的单次和多次药代动力学研究显示，单次和多次口服非奈利酮片 10 mg、20 mg 后曲线下面积 (AUC) 和峰浓度 ( $C_{max}$ ) 随着剂量的增加而增加，药代动力学 (PK) 特征基本呈剂量线性关系。

给药剂量和给药途径		10mg 口服	20mg 口服
<b>PK 参数 (Mean (CV%))</b>			
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	单剂量	91.7 (30.6)	212 (27.8)
	稳态	135 (31.0)	236 (41.2)
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ )	单剂量	268 (34.5)	599 (35.6)
	稳态	328 (45.8)	724 (49.1)
蓄积	$RA_{C_{max}}$	1.48	1.11
	$RA_{AUC}$	1.22	1.21
剂量比例	空腹单次和多次给药后 AUC (或 $AUC_{\tau,md}$ ) 和 $C_{max}$ (或 $C_{max,md}$ ) 均随着剂量的增加而增加。非奈利酮的 PK 特征呈剂量线性和非时间依赖性。		
$T_{max}$ (h) 中位值 (最小值~最大值)	单剂量	1.00 (0.750~1.50)	1.00 (0.500~3.00)
	稳态	0.750 (0.250~1.00)	0.750 (0.500~1.50)
$T_{1/2}$ (h)	单剂量	2.09 (29.2)	2.60 (21.7)
	稳态	1.99 (16.1)	3.37 (24.2)
CL/F (L/h)	单剂量	37.4 (34.5)	33.4 (35.6)
	稳态	30.5 (45.8)	27.6 (49.1)

境外药代动力学研究显示，在 1.25~80 mg (最大批准推荐剂量的 0.06~4 倍) 剂量范围内，非奈利酮暴露量的增加与剂量成比例。非奈利酮在给药 2 天后达到稳态。患者接受 20 mg 非奈利酮片给药后，稳态  $C_{max,md}$  的几何均值为 160  $\mu\text{g/L}$ ，稳态  $AUC_{\tau,md}$  的几何均值为 686  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 。

### 吸收

口服给药后，非奈利酮被完全吸收，但发生代谢，导致绝对生物利用度为 44%。非奈利酮在给药后 0.5~1.25 小时达到  $C_{max}$ 。

### 食物效应

与高脂、高热量餐同服给药后，对非奈利酮 AUC 无临床显著影响。

### 分布

非奈利酮的稳态分布容积 ( $V_{ss}$ ) 为 52.6 L。非奈利酮的体外血浆蛋白结合率为 92%，血清白蛋白为主要结合蛋白。

### 消除

非奈利酮的终末相半衰期约为 2~3 小时，全身血液清除率约为 25 L/h。

### 代谢

非奈利酮主要由 CYP3A4 (90%) 代谢, 其次由 CYP2C8 (10%) 代谢为无活性代谢物。

### 排泄

约 80% 的给药剂量经尿液排泄 (<1% 为原形药), 约 20% 经粪便排泄 (<0.2% 为原型药)。

### 特殊人群

年龄 (18~79 岁)、性别、人种/种族 (高加索人、亚洲人、黑人和西班牙裔) 或体重 (58~121 kg) 对非奈利酮的药代动力学无临床显著影响。

### 肾功能损害

与 eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的患者相比, eGFR 为 15 至 <90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的患者的非奈利酮 AUC 或 C<sub>max</sub> 值无临床相关差异。基于 eGFR 和血清钾水平的给药建议参见【用法用量】。

### 肝功能损害

在轻度肝功能损害 (Child Pugh A 级) 合并肝硬化的患者中, 非奈利酮暴露量未受到临床显著影响。

与健康对照受试者相比, 在中度肝功能损害 (Child Pugh B 级) 合并肝硬化的患者中, 非奈利酮的平均 AUC 增加了 38%, C<sub>max</sub> 无变化。

未研究重度肝功能损害 (Child Pugh C 级) 对非奈利酮暴露量的影响。

### 遗传药理学

尚无相关研究数据。

### 【临床试验】

FIDELIO-DKD 研究是一项在慢性肾病伴 2 型糖尿病的患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究, 该患者人群定义为尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) 为 30~300 mg/g、eGFR 为 25~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 且患有糖尿病视网膜病变, 或 UACR 为  $\geq$ 300 mg/g 且 eGFR 为 25~75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。该试验排除患有已知的明显非糖尿病引起的肾病患者。所有患者在筛选时血清钾  $\leq$ 4.8 mmol/L, 需要接受标准治疗 (背景治疗), 包括符合说明书规定且患者可耐受的最大剂量的血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)。排除临床确诊为射血分数降低的慢性心力衰竭且持续存在症状 (纽约心脏病学会心功能分级为 II-IV 级) 的患者。非奈利酮的起始剂量基于筛选期 eGFR (eGFR 为 25 至 <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者为 10 mg, 每日一次, eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者为 20 mg, 每日一次)。研究期间可调整非奈利酮的剂量, 目标剂量为 20 mg, 每日

一次。

本研究旨在确定非奈利酮是否可降低 eGFR 较基线值持续下降 $\geq 40\%$ 、肾衰竭（定义为慢性透析、肾移植或 eGFR 持续降低至 $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）或肾性死亡的发生率。

共有 5674 例患者随机接受非奈利酮（N=2833）或安慰剂（N=2841）治疗，中位随访时间为 2.6 年。研究人群的平均年龄为 66 岁，70% 的患者为男性。受试人群中，63% 为高加索人、25% 为亚洲人，5% 为黑人。基线时，平均 eGFR 为  $44 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，55% 的患者 eGFR $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。UACR 中位值为  $852 \text{ mg/g}$ ，平均糖化血红蛋白 A1c（HbA1c）水平为 7.7%。约 46% 的患者有动脉粥样硬化性心血管疾病史。

基线时，99.8% 的患者接受了 ACEI 或 ARB 治疗。约 97% 的患者使用降糖药（胰岛素[64.1%]、双胍类药物[44%]、胰高血糖素样肽-1[GLP-1]受体激动剂[7%]、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2[SGLT2]抑制剂[5%]），74% 的患者使用他汀类药物，57% 的患者使用抗血小板药物。

如表 4 和图 1 所示，非奈利酮降低了主要复合终点（eGFR 较基线值持续下降 $\geq 40\%$ 、肾衰竭或肾性死亡）的发生率（HR 0.82，95% CI 0.73-0.93， $p=0.001$ ）。治疗效果表现为 eGFR 较基线值持续下降 $\geq 40\%$ 和进展为肾衰竭的发生率降低。试验期间肾性死亡事件很少。

如表 4 和图 2 所示，非奈利酮还降低了复合终点（心血管（CV）死亡、非致死性心肌梗死（MI）、非致死性卒中或因心力衰竭住院）的发生率（HR 0.86，95% CI 0.75~0.99， $p=0.034$ ）。治疗效果表现为 CV 死亡、非致死性 MI 和因心力衰竭住院的发生率降低。

各亚组间主要和次要复合终点的治疗效果大体一致。

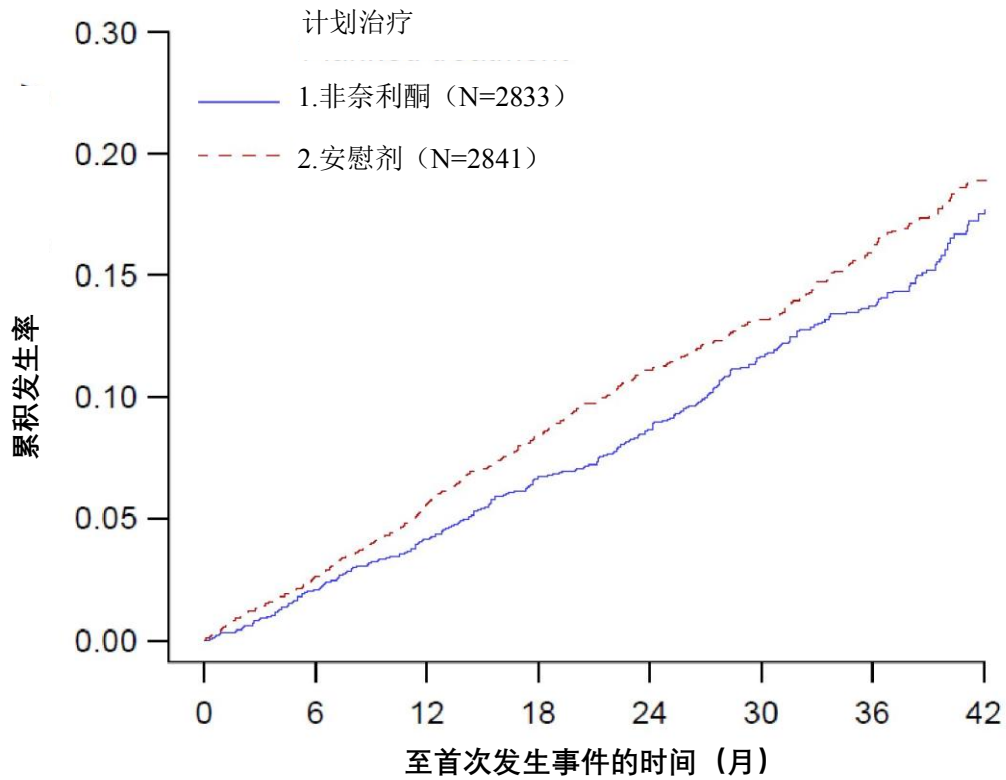
**表 4: III 期研究 FIDELIO-DKD 中至事件发生时间的主要和次要终点（及各组成部分）的分析**

	患有慢性肾病和 2 型糖尿病的受试者					
	非奈利酮* 10 或 20 mg OD N=2833		安慰剂* N=2841		治疗效果 非奈利酮/安慰剂	
主要和次要至事件 发生时间终点:	n (%)	事件发生 率 (100 患者- 年)	n (%)	事件发 生率 (100 患者- 年)	风险比 (95% CI)	p 值
主要复合终点: 肾 衰竭、eGFR 较基 线值下降 $\geq 40\%$ 持续 至少 4 周或肾性死 亡	504 (17.8%)	7.59	600 (21.1%)	9.08	0.82 [0.73; 0.93]	0.0014
肾衰竭	208 (7.3%)	2.99	235 (8.3%)	3.39	0.87 [0.72; 1.05]	-
eGFR 较基	479	7.21	577	8.73	0.81	-

线值下降 ≥40%持续 至少 4 周	(16.9%)		(20.3%)		[0.72; 0.92]	
肾性死亡	2 (<0.1%)	-	2 (<0.1%)	-	-	-
次要复合终点：心 血管死亡、非致死 性心肌梗死、非致 死性卒中或因心力 衰竭住院	367 (13.0%)	5.11	420 (14.8%)	5.92	0.86 [0.75; 0.99]	0.0339
心血管死亡	128 (4.5%)	1.69	150 (5.3%)	1.99	0.86 [0.68;1.08]	-
非致死性心 肌梗死	70 (2.5%)	0.94	87 (3.1%)	1.17	0.80 [0.58;1.09]	-
非致死性卒 中	90 (3.2%)	1.21	87 (3.1%)	1.18	1.03 [0.76;1.38]	-
因心力衰竭 住院	139 (4.9%)	1.89	162 (5.7%)	2.21	0.86 [0.68;1.08]	-
全因死亡	219 (7.7%)	2.90	244 (8.6%)	3.23	0.90 [0.75; 1.07]	
全因住院	1263 (44.6%)	22.56	1321 (46.5%)	23.87	0.95 [0.88; 1.02]	-
肾衰竭、eGFR 下 降≥57%持续至少 4 周或肾性死亡	252 (8.9%)	3.64	326 (11.5%)	4.74	0.76 [0.65; 0.90]	-

\*在说明书规定的最大耐受剂量的血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素受体拮抗剂（ARB）基础上的治疗。

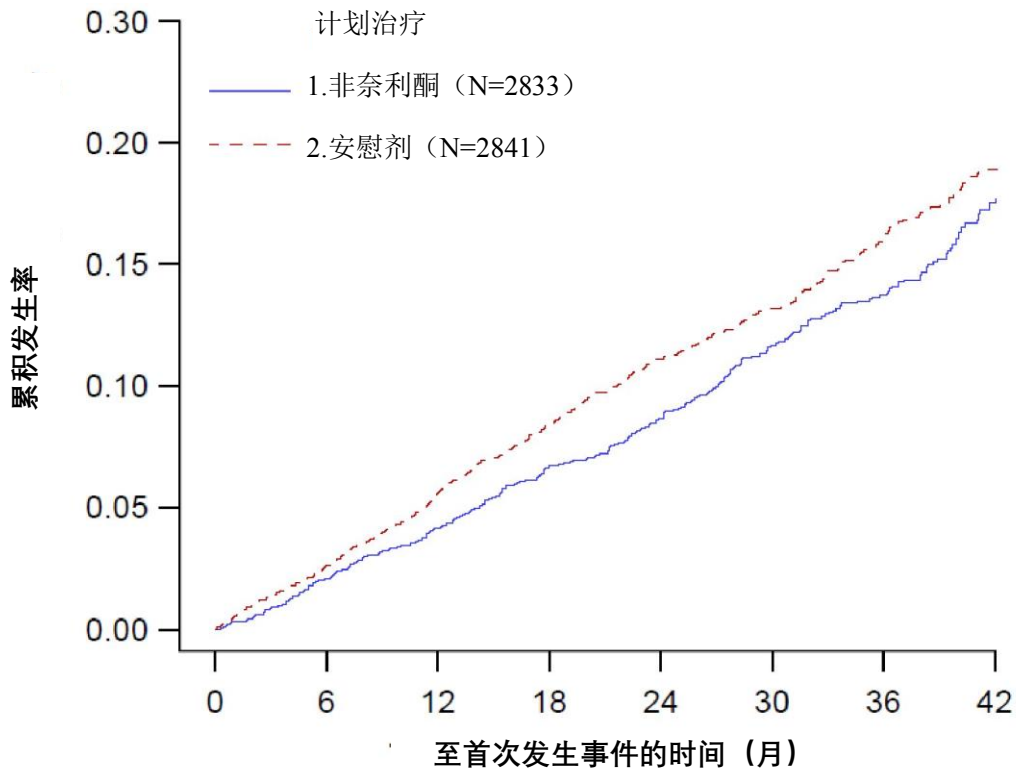
图 1: FIDELIO-DKD 研究中至首次发生肾衰竭、eGFR 较基线值下降 $\geq 40\%$ 持续至少 4 周或肾性死亡的时间



存在风险的患者例数

非奈利酮	2833	2760	2688	2582	2017	1488	984	537
安慰剂	2841	2753	2653	2549	1969	1475	951	536

图2: FIDELIO-DKD 研究中至首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或因心力衰竭住院的时间



存在风险的患者例数

非奈利酮	2833	2760	2688	2582	2017	1488	984	537
安慰剂	2841	2753	2653	2549	1969	1475	951	536

在 FIDELIO-DKD 研究中，中国有 372 例患者接受了随机分组[非奈利酮组（10mg 或 20mg，每日一次）n=188，安慰剂组 n=184]。非奈利酮组患者的平均治疗持续时间为 2 年。中国亚组的结果与整体研究结果基本一致。

【药理毒理】

药理作用

Finerenone 是一种非甾体选择性盐皮质激素受体 (MR) 拮抗剂，可被醛固酮和皮质醇激活并调节基因转录。MR 过度激活会导致纤维化和炎症，Finerenone 在上皮（如肾脏）和非上皮（如心脏和血管）组织中阻断 MR 介导的钠重吸收和 MR 过度激活。Finerenone 对 MR 具有高效价和选择性，对雄激素、孕激素、雌激素和糖皮质激素受体无亲和力。

毒理研究

遗传毒性

Finerenone Ames 试验、中国仓鼠 V79 细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

### **生殖毒性**

Finerenone 未见对雄性大鼠生育力的影响，在 AUC 相当于人体最大暴露量的 20 倍时可见对雌性大鼠生育力的毒性。

在大鼠胚胎-胎仔毒性试验中，剂量为 10mg/kg/天（相当于人体游离药物 AUC 的 19 倍）时，可见胎盘重量减轻和胎仔毒性，包括胎仔体重降低和骨化延迟；剂量为 30mg/kg/天（相当于人体游离药物 AUC 的 25 倍）时，可见内脏和骨骼畸形的发生率增加（轻度水肿、脐带缩短、凶门轻度增大），一例胎仔可见包括罕见畸形（双主动脉弓）在内的复杂畸形。最大无毒性反应剂量（大鼠 3mg/kg，兔 2.5mg/kg）相当于人体游离药物 AUC 的 10-13 倍。

在大鼠围产期发育毒性试验中，大鼠妊娠和哺乳期间给药，暴露量相当于人体游离药物 AUC 的 4 倍时，可见幼仔死亡率增加和其他毒性反应（幼仔体重降低、耳廓张开延迟），并可见子代活动略有增加，但未见其他神经行为改变。最大无毒性反应剂量（1mg/kg）相当于人体游离药物 AUC 的 2 倍。

### **致癌性**

在小鼠和大鼠 2 年致癌性研究中，未见肿瘤发生率明显增加。在雄性小鼠中，在相当于人体游离药物 AUC 的 26 倍剂量下可见睾丸间质细胞瘤发生率增加，但不认为具有临床相关性。

### **【贮藏】**

密闭，不超过 30℃ 保存。请将药品置于儿童触及不到的地方。

### **【包装】**

药用铝箔，聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片包装。14 片/盒，7 片/盒。

### **【有效期】**

36 个月

### **【执行标准】**

**【批准文号】**

**【药品上市许可持有人】**

名 称：Bayer AG

注册地址：51368 Leverkusen, Germany

**【生产企业】**

企业名称：Bayer AG

生产地址：Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

**【境内联系人】**

名 称：拜耳医药保健有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街7号

邮政编码：100176

电话和传真号码：010-59218282；010-59218181（传真）；400-810-0360

（热线）