RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinpeygo 4 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida a rilascio modificato contiene 4 mg di budesonide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 230 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato.

Capsule opache da 19 mm, rivestite di bianco, con la scritta "CAL10 4MG" stampata in nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kinpeygo è indicato per il trattamento di adulti affetti da nefropatia primaria da immunoglobulina A (IgAN) con escrezione proteica urinaria ≥1,0 g/giorno (o rapporto proteine /creatinina nelle urine ≥0,8 g/g).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 16 mg una volta al giorno al mattino, almeno un'ora prima di un pasto, per una durata iniziale di 9 mesi. Quando il trattamento deve essere interrotto, la dose deve essere ridotta a 8 mg una volta al giorno per 2 settimane di terapia; la dose può essere ridotta a 4 mg una volta al giorno per ulteriori 2 settimane, a discrezione del medico curante.

La ripetizione del trattamento può essere valutata a discrezione del medico curante. La sicurezza e l'efficacia del trattamento con cicli successivi di Kinpeygo non sono state stabilite.

Se il paziente dimentica di prendere Kinpeygo, dovrà assumere il medicinale il giorno successivo, al mattino come di consueto. Il paziente non deve raddoppiare la dose giornaliera per compensare la dimenticanza della dose.

Popolazioni speciali
Anziani
L'esperienza relativa all'uso di Kinpeygo negli anziani è limitata. Tuttavia, in base ai dati clinici disponibili, si prevede che l'efficacia e la sicurezza di Kinpeygo siano simili a quelle riscontrate in altre fasce d'età studiate.

Compromissione epatica
La sicurezza e l'efficacia delle capsule di Kinpeygo nei pazienti con compromissione epatica non sono state studiate.

Kinpeygo è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). Vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2.

Compromissione renale
Non si prevede un'alterazione della farmacocinetica di budesonide nei pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia delle capsule di Kinpeygo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Kinpeygo è destinato all'uso orale. Le capsule rigide a rilascio modificato devono essere deglutite intere con acqua al mattino, almeno 1 ora prima di un pasto (vedere paragrafo 5.2). Le capsule non devono essere aperte, frantumate o masticate, poiché tali azioni potrebbero alterarne il profilo di rilascio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipercorticismo e soppressione dell'asse surrenalico

Durante l'uso cronico di glucocorticosteroidi possono verificarsi effetti sistemici quali ipercorticismo e soppressione surrenalica. I glucocorticosteroidi possono ridurre la risposta allo stress dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Nel caso in cui i pazienti siano sottoposti a intervento chirurgico o ad altre situazioni di stress, si raccomanda l'integrazione con un glucocorticosteroide sistemico.

Poiché Kinpeygo contiene un glucocorticosteroide, seguire le avvertenze generali relative ai glucocorticosteroidi riportate di seguito.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica moderata o severa (rispettivamente di classe B o C di Child-Pugh) potrebbero essere a maggior rischio di ipercorticismo e soppressione dell'asse surrenalico a causa di una maggiore esposizione sistemica a budesonide per via orale. I pazienti con compromissione epatica moderata (classe B di Child-Pugh) devono essere monitorati per rilevare l'eventuale aumento dei segni e/o sintomi di ipercorticismo.

Sintomi della sospensione di steroidi in pazienti che assumevano corticosteroidi sistemici

I pazienti che passano dal trattamento con glucocorticosteroidi a elevata disponibilità sistemica a glucocorticosteroidi con disponibilità sistemica inferiore, come budesonide, devono essere monitorati poiché potrebbero sviluppare sintomi attribuiti alla sospensione della terapia steroidea, tra cui soppressione acuta dell'asse surrenalico o ipertensione endocranica benigna. In questi pazienti può essere necessario il monitoraggio della funzione adrenocorticale e la dose del trattamento a base di glucocorticosteroidi con elevati effetti sistemici deve essere ridotta con cautela.

La sostituzione dei glucocorticosteroidi sistemici con budesonide può far riemergere allergie (ad es. rinite ed eczema) controllate in precedenza dal medicinale sistemico.

Infezioni

I pazienti che assumono medicinali che sopprimono il sistema immunitario sono più sensibili alle infezioni rispetto ai soggetti sani. La varicella e il morbillo, per esempio, possono avere un decorso più grave o anche fatale in pazienti sensibili o in pazienti che assumono dosi immunosoppressive di glucocorticosteroidi. Nei pazienti che non hanno già avuto queste malattie, occorre prestare particolare attenzione a evitare l'esposizione.

Non è noto in che modo la dose, la via e la durata della somministrazione di glucocorticosteroidi incidano sul rischio di sviluppare un'infezione disseminata. Inoltre, non è noto in che misura la malattia di base e/o il precedente trattamento con glucocorticosteroidi favoriscano tale rischio. In caso di esposizione alla varicella, può essere indicata la terapia con immunoglobuline anti varicella zoster (VZIG) o immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) combinate, a seconda dei casi. In caso di esposizione al morbillo, può essere indicata la profilassi con immunoglobuline (IG) combinate per via intramuscolare (vedere i riassunti delle caratteristiche del prodotto di VZIG e IG). Se il paziente contrae la varicella, si può valutare un trattamento con agenti antivirali.

I glucocorticosteroidi, se necessari, devono essere usati con cautela in pazienti con tubercolosi attiva o quiescente, infezioni fungine, batteriche, sistemiche virali o parassitarie o da herpes simplex oculare non trattate.

Cautela in presenza di patologie particolari

Occorre monitorare i pazienti con infezioni, ipertensione, diabete mellito, osteoporosi, ulcera peptica, glaucoma o cataratta, o con un'anamnesi familiare di diabete o glaucoma, o con qualsiasi altra affezione in cui l'uso di glucocorticosteroidi può essere associato a un rischio aumentato di effetti avversi.

Disturbi visivi

L'uso di glucocorticosteroidi sistemici e topici può comportare disturbi visivi. Se un paziente manifesta sintomi come visione annebbiata o altri disturbi visivi, è necessario consultare un oftalmologo per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR). Tali disturbi sono stati segnalati dopo l'uso di glucocorticosteroidi sistemici e topici.

Trattamento concomitante con inibitori potenti del CYP3A4

Il trattamento concomitante a base di inibitori potenti del CYP3A4, come ketoconazolo e medicinali contenenti cobicistat, dovrebbe aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici attribuibili a budesonide. La combinazione deve essere evitata a meno che i benefici non superino il rischio aumentato di effetti indesiderati sistemici dovuti al glucocorticosteroide. In caso contrario, il periodo che intercorre fra un trattamento e l'altro deve essere quanto più lungo possibile; inoltre una riduzione della dose di budesonide a 8 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5) può anche essere presa in considerazione.

Dopo il consumo di abbondante succo di pompelmo (che inibisce l'attività del CYP3A4 prevalentemente nella mucosa intestinale), l'esposizione sistemica a budesonide dopo somministrazione orale è aumentata di circa due volte. Come con altri medicinali metabolizzati principalmente mediante il CYP3A4, il consumo regolare di pompelmo o di succo di pompelmo deve essere evitato in concomitanza con la somministrazione di Kinpeygo (altri succhi, come succo d'arancia o succo di mela, non inibiscono il CYP3A4). Vedere anche paragrafo 4.5.

Test di stimolazione con ACTH

Poiché la funzione surrenalica può essere soppressa, un test di stimolazione con ACTH per la diagnosi d'insufficienza ipofisaria potrebbe dare risultati falsati (valori bassi).

Saccarosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento glucosio-galattosio o deficit di sucrasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali/sostanze che inibiscono il CYP3A4

Budesonide viene metabolizzato dal CYP3A4. Gli inibitori potenti del CYP3A4 possono aumentare i livelli plasmatici di budesonide. La somministrazione concomitante dell'inibitore potente del CYP3A4 ketoconazolo o il consumo di succo di pompelmo ha determinato un aumento di 6,5 e 2 volte rispettivamente della biodisponibilità di budesonide in confronto a budesonide da solo.

Pertanto, è possibile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti con inibitori potenti del CYP3A, quali ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, indinavir, saquinavir, eritromicina, ciclosporina e succo di pompelmo, e tali interazioni possono aumentare le concentrazioni sistemiche di budesonide (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Medicinali/sostanze che inducono il CYP3A4

Il trattamento concomitante con induttori del CYP3A4 come la carbamazepina può ridurre l'esposizione sistemica a budesonide.

Medicinali/sostanze metabolizzati dal CYP3A4

Data la bassa affinità per CYP3A4 e P-gp, nonché la formulazione, le caratteristiche farmacocinetiche e la bassa esposizione sistemica, è improbabile che Kinpeygo incida sull'esposizione sistemica di altri medicinali.

Contraccettivi orali

I contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo, anch'essi metabolizzati dal CYP3A4, non influiscono sulla farmacocinetica di budesonide.

Inibitori della pompa protonica

La farmacocinetica di budesonide non è stata valutata in associazione a inibitori della pompa protonica (PPI). In uno studio di valutazione del pH intragastrico e intraduodenale in volontari sani, dopo dosi ripetute del PPI omeprazolo somministrato una volta al giorno alla dose di 40 mg, il pH intragastrico e intraduodenale non ha superato il valore necessario alla disintegrazione di Kinpeygo. Al di là del duodeno, è improbabile che PPI come l'omeprazolo influenzino il pH.

Altre interazioni da prendere in considerazione

Il trattamento con budesonide può ridurre il potassio nel siero. Occorre tenere conto di tale riduzione quando Kinpeygo è somministrato in concomitanza con un medicinale i cui effetti farmacologici possono essere potenziati da livelli bassi di potassio sierico, come i glucosidi cardiaci, o quando è somministrato in concomitanza con diuretici che abbassano il potassio sierico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La somministrazione durante la gravidanza deve essere evitata a meno che non vi siano validi motivi per prescrivere la terapia con Kinpeygo. I dati sugli esiti della gravidanza dopo la somministrazione orale di budesonide negli esseri umani sono limitati. Sebbene i dati sull'uso di budesonide per via inalatoria in un gran numero di gravidanze esposte non indichino alcun effetto avverso, la concentrazione massima di budesonide nel plasma dovrebbe essere più elevata in associazione al trattamento con Kinpeygo rispetto a budesonide per via inalatoria. Negli animali gravidi, budesonide, come altri glucocorticosteroidi, ha dimostrato di causare anomalie dello sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questo risultato per l'essere umano non è stata stabilita.

Pertanto, Kinpeygo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente non richiedano il trattamento con budesonide. I benefici attesi per la donna in gravidanza devono essere ponderati a fronte del rischio potenziale per il feto.

È stato riscontrato che budesonide attraversa la barriera placentare. La rilevanza di tale osservazione nell'essere umano non è stata stabilita.

Poiché i neonati esposti a glucocorticosteroidi in utero possono manifestare iposurrenalismo, è necessario sottoporli ad attenta osservazione per rilevare eventuali segni e sintomi di tale patologia.

Allattamento

Budesonide viene escreto nel latte materno.

Non sono stati condotti studi sull'allattamento con budesonide per via orale, compreso Kinpeygo, e non sono disponibili informazioni riguardo agli effetti del medicinale sul neonato allattato al seno o agli effetti del medicinale sulla produzione di latte. Non si può escludere un rischio per il neonato allattato con latte materno.

Se Kinpeygo viene usato durante l'allattamento al seno, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con budesonide valutando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la paziente.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di budesonide sulla fertilità umana. Non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità nei ratti dopo il trattamento con budesonide.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Kinpeygo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si prevede che Kinpeygo non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nello studio clinico di fase 3 su Kinpeygo, le reazioni avverse al farmaco segnalate più frequentemente sono state acne, riferita in circa il 10 % dei pazienti, edema periferico, edema facciale, aumento di peso e aumento del numero dei globuli bianchi, ciascuna manifestatasi in circa il 5 % dei pazienti; si trattava principalmente di eventi di severità lieve o moderata e reversibili, in linea con la bassa esposizione sistemica a budesonide dopo la somministrazione orale.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco segnalate nello studio clinico pivotal di fase 3 e dai dati post-marketing con Kinpeygo sono riportate nella tabella 1.

Le reazioni avverse segnalate sono elencate secondo la seguente frequenza: Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 fino a < 1/10); non comune (≥ 1/1.000 fino a < 1/100); raro (≥ 1/10.000 fino a < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000).

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Reazione**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune Comune	Aumento del numero dei globuli bianchi Aumento del numero dei neutrofili
Patologie endocrine	Comune	Sindrome di Cushing
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune Comune	Ipokaliemia Diabete mellito*
Patologie dell'occhio	Raro	Visione, offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Reazioni cutanee (acne, dermatite)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Comune Comune	Edema periferico Edema facciale Peso aumentato

* Tutti i pazienti con nuova insorgenza di diabete diagnosticata durante o dopo il trattamento con Kinpeygo presentavano livelli di FBG e HbA1c prima dell'inizio del trattamento indicativi di pre-diabete (HbA1c ≥ 5,7 % o FBG ≥ 100 mg/dL).

Descrizione di reazioni avverse particolari

Potenziali effetti di classe
Possono verificarsi reazioni avverse tipiche dei glucocorticosteroidi sistemici (ad es. caratteristiche Cushingoidi, pressione arteriosa aumentata, aumento del rischio di infezione, Cicatrizzazione ritardata di ferita, ridotta tolleranza al glucosio, ritenzione di sodio con formazione di edema, debolezza muscolare, osteoporosi, glaucoma, disturbi mentali, ulcera peptica, aumento del rischio di trombosi). Tali reazioni avverse dipendono dalla dose, dalla durata del trattamento, dall'assunzione concomitante e precedente di glucocorticosteroidi e dalla sensibilità di ciascun paziente. Non tutte queste reazioni avverse sono state osservate nel programma di sperimentazione clinica di Kinpeygo.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Le segnalazioni di tossicità acuta o morte a seguito di sovradosaggio di glucocorticosteroidi sono rare. Non si prevede che il sovradosaggio acuto, anche in dosi eccessive, porti a conseguenze clinicamente significative. In caso di sovradosaggio acuto, non è disponibile alcun antidoto specifico. Il trattamento consiste in una terapia di supporto e sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidiarroici, agenti antinfiammatori/antimicrobici intestinali, corticosteroidi ad azione locale, codice ATC: A07EA06

Meccanismo d'azione

L'azione prevista di Kinpeygo è la soppressione dei linfociti B della mucosa, situati nelle placche di Peyer nell'ileo, dove viene prodotta la maggior parte degli anticorpi IgA1 carenti di galattosio (Gd-IgA1). Si prevede che l'inibizione della loro proliferazione e differenziazione in plasmacellule riduca la presenza di anticorpi Gd-IgA1 e quindi la formazione di complessi immunitari nella circolazione sistemica, con conseguente prevenzione degli effetti a valle del deposito mesangiale a livello glomerulare di complessi immunitari contenenti Gd-IgA1, che si manifestano come glomerulonefrite e perdita della funzione renale.

Effetti farmacodinamici

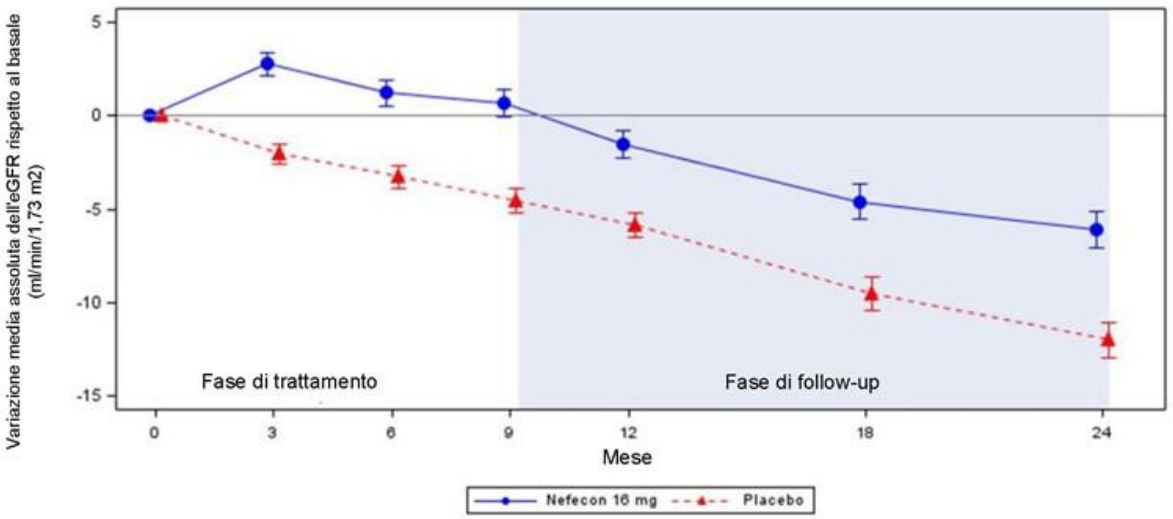
Kinpeygo è una formulazione orale in capsule rigide a rilascio modificato di budesonide, che combina la disintegrazione ritardata della capsula con il rilascio prolungato del principio attivo (budesonide) nell'ileo. Indirizzando il rilascio di budesonide nell'ileo, caratterizzato da un'alta densità di placche di Peyer, è previsto un effetto farmacologico locale.

Efficacia clinica

Nefropatia da IgA primaria
L'efficacia di Kinpeygo è stata valutata in 2 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti su pazienti con IgAN primaria, che stavano ricevendo una dose ottimizzata (dose massima consentita o dose massima tollerata) di terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS) come standard di cura (SOC). L'effetto di Kinpeygo sul declino della funzione renale in base alla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e sulla riduzione della proteinuria in base al rapporto proteine-creatinina nelle urine (UPCR) è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico di fase 3 in pazienti con IgAN accertata mediante biopsia. 364 pazienti nel Full Analysis Set sono stati randomizzati 1:1 a Kinpeygo 16 mg una volta al giorno o a placebo e trattati per 9 mesi seguiti da una fase di riduzione graduale di 2 settimane con 8 mg e 15 mesi di follow-up osservazionale.

L'analisi finale dello studio ha dimostrato che nel corso di un periodo di 2 anni, un ciclo di trattamento di 9 mesi con Kinpeygo (Nefecon) 16 mg/giorno ha ridotto in modo statisticamente significativo la perdita della funzione renale a 2 anni nei pazienti con IgAN primaria. Il beneficio dell'eGFR maturato entro la fine dei 9 mesi di trattamento è stato mantenuto durante i 15 mesi di follow-up osservazionale (Figura 1).

Figura 1: Variazione media assoluta dell'eGFR rispetto al basale nello studio di fase 3 NefIgArd



La differenza nell'eGFR dell'effetto terapeutico a 2 anni è stata di 6,00 ml/min/1,73 m2 utilizzando l'analisi MMRM senza esplicite ipotesi di dati mancanti (ipotesi MAR) ed è risultata statisticamente significativa. La variazione rispetto al basale dell'eGFR a 24 mesi è stata di -7,50 ml/min/1,73 m2 nel gruppo Kinpeygo rispetto a -13,50 ml/min/1,73 m2 nel gruppo placebo; si è verificato un beneficio terapeutico di 6,00 ml/min/1,73 m2 (IC al 95%: da 2,76 a 10,08) con il trattamento con Kinpeygo rispetto al placebo (Tabella 2).

Un'analisi supplementare della pendenza totale dell'eGFR a 2 anni utilizzando un metodo di analisi degli effetti misti con spline lineare per tenere conto delle fasi acute (dal basale a 3 mesi) e le fasi croniche (da 3 mesi in poi) hanno stimato un beneficio complessivo del trattamento di 2,62 ml/min/1,73 m2 all'anno (IC 95% da 1,23 a 4,00) a favore di Kinpeygo (Tabella 2).

Tabella 2: Analisi dell'eGFR a 24 mesi nello studio di fase 3 NefIgArd

eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73 m^2) [a]	**Kinpeygo 16 mg (N=182)**	**Placebo (N=182)**
Variazione media rispetto al basale (mL/min/1,73 m2) a 24 mesi (15 mesi dopo la fine del trattamento con Kinpeygo) [b]	-7,50	-13,50
Kinpeygo 16 mg rispetto al placebo: (IC al 95%) Variazione rispetto al basale a 24 mesi (ml/min/1,73 m^2) [b] Pendenza totale eGFR a 2 anni (ml/min/1,73 m^2 all'anno) [c]	6,00 (2,76 a 10,08) 2,62 (1,23 a 4,00)	

a Inclusi tutti i dati eGFR osservati registrati dopo l'uso di farmaci vietati.

b Rapporto medio dei minimi quadrati geometrici aggiustato dell'eGFR rispetto al basale analizzato utilizzando l'analisi di misure ripetute del modello misto. Variazioni medie derivate direttamente dall'analisi effettuata su scala logaritmica.

c Modello a effetti misti con spline lineare in cui l'eGFR è stato modellato simultaneamente e separatamente sulle fasi acuta (dal basale a 3 mesi) e cronica (da 3 mesi in poi) e quindi combinato per stimare la pendenza totale complessiva. Dati non trasformati in logaritmi e comprendenti tutti i dati eGFR osservati indipendentemente dall'uso di farmaci proibiti o dall'inizio della dialisi o dal trapianto renale.

IC: intervallo di confidenza; eGFR (CKD-EPI): tasso di filtrazione glomerulare stimato sulla base del calcolo della Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

L'effetto del trattamento sull'eGFR a 2 anni è stato coerente in tutti i sottogruppi chiave, comprendenti le principali caratteristiche demografiche (come ad esempio età, sesso, etnia) e le caratteristiche della malattia al basale (come la proteinuria al basale).

Il tempo necessario per raggiungere una riduzione confermata del 30% dell'eGFR o della malattia renale allo stadio terminale (definita come morte correlata al rene, trapianto renale, dialisi o eGFR sostenuto < 15 ml/min/1,73 m^2) è stato ritardato nei pazienti che hanno ricevuto Kinpeygo rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (HR 0,45; IC al 95 %da 0,26 a 0,75). La percentuale di pazienti con un evento confermato nel corso del periodo di studio di 2 anni è stata dell'11,5% nel gruppo Kinpeygo rispetto al 21,4% dei pazienti nel gruppo placebo.

L'analisi finale dell'effetto del trattamento sulla proteinuria a 2 anni è stata coerente con quella osservata alla fine del ciclo di trattamento con Kinpeygo di 9 mesi. Tuttavia, nel braccio di trattamento con Kinpeygo, la proteinuria è aumentata dopo un picco di riduzione a 12 mesi (Tabella 3). L'effetto del trattamento sull'UPCR a 9 mesi è stato altamente coerente tra i sottogruppi, comprese le principali caratteristiche demografiche (come età, sesso, razza) e della malattia al basale (come la proteinuria al basale). Un modello altrettanto coerente nell'UPCR nei sottogruppi è stato osservato a 2 anni.

Tabella 3: Riduzione della proteinuria a 9, 12 e 24 mesi e media su 12-24 mesi nello studio di Fase 3 NefIgArd

Riduzione percentuale rispetto al basale dell'UPCR g/g [a, b]	**Kinpeygo 16 mg (N=182)**	**Placebo (N=182)**
A 9 mesi [c]	34%	5%
A 12 mesi (3 mesi dopo la fine del trattamento con Kinpeygo)	51%	3%
A 24 mesi (15 mesi dopo la fine del trattamento con Kinpeygo)	31%	1%
Kinpeygo 16 mg rispetto al placebo: Riduzione percentuale media dell'UPCR nell'arco di 12-24 mesi rispetto al basale [d] (IC al 95%)	41% (da 32% a 49%)	

a Esclusi i dati UPCR registrati dopo l'uso di farmaci proibiti.

b Il rapporto medio geometrico dei minimi quadrati aggiustato dell'UPCR rispetto al basale si basava su un modello a misure ripetute longitudinali.

c La riduzione percentuale dell'UPCR era stata precedentemente valutata nei primi 199 pazienti randomizzati (p=0,0003). L'analisi finale in tutti i 364 pazienti ha confermato una riduzione del 30% dell'UPCR a 9 mesi con Kinpeygo rispetto al placebo (IC 95% da 20% a 39%).

d Riduzione percentuale media dell'UPCR durante il follow-up (da 12 a 24 mesi) sulla base del modello a misure ripetute longitudinali.

IC: intervallo di confidenza; UPCR: rapporto proteine/creatinina nelle urine.

È stato condotto uno studio di supporto di fase 2b con un disegno di studio simile su un totale di 153 pazienti randomizzati che hanno ricevuto Kinpeygo 16 mg, Kinpeygo 8 mg o placebo una volta al giorno per 9 mesi, seguiti da una fase di riduzione graduale di 2 settimane e 3 mesi di follow-up osservazionale. continuando nel contempo a ricevere la terapia con inibitori del RAS.

L'obiettivo primario è stato raggiunto con un'analisi ad interim che ha messo a confronto Kinpeygo con placebo e ha mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'UPCR a 9 mesi per i gruppi trattati con Kinpeygo 16 mg/giorno e 8 mg/giorno rispetto al placebo (p=0,0066).

Utilizzando la stessa metodologia statistica impiegata nello studio di fase 3, è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa del 26 % dell'endpoint primario dell'UPCR a 9 mesi per la dose da 16 mg di Kinpeygo rispetto al placebo (p=0,0100) e una riduzione del 29 % a 12 mesi (p=0,0027).

La differenza in termini di eGFR CKD-EPI (creatinina sierica) per la dose da 16 mg di Kinpeygo rispetto al placebo è stata di 3,57 mL/min/1,73m^2 a 9 mesi (p=0,0271) e di 4,46 mL/min/1,73 m^2 a 12 mesi (p=0,0256). Il miglioramento della pendenza dell'eGFR a 1 anno è stato stimato a 5,69 mL/min/1,73 m^2 all'anno con Kinpeygo 16 mg una volta al giorno rispetto al placebo (p=0,0007).

Popolazione pediatrica

Kinpeygo non è stato studiato nella popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La formulazione di Kinpeygo è concepita per rilasciare budesonide a livello topico nell'ileo. L'assorbimento orale di budesonide sembra essere completo ed è rapido, mentre la biodisponibilità sistemica dovuta all'elevato metabolismo di primo passaggio è bassa (circa il 10 %).

Successivamente alla somministrazione orale singola di Kinpeygo 16 mg in soggetti sani, la media geometrica della C_{max} era compresa tra 3,2 e 4,4 ng/mL, e l'$AUC_{(0-24)}$ era compresa tra 24,1 e 24,8 ng/mL×h.

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante del cibo sull'esposizione sistemica complessiva di budesonide quando è stato consumato un pasto a contenuto moderato o elevato di grassi 1 ora dopo la somministrazione.

Distribuzione

Budesonide si distribuisce rapidamente e ampiamente nei tessuti e negli organi. Circa l'85-90 % di budesonide si lega alle proteine plasmatiche nel sangue nell'intervallo di concentrazione compreso tra 1 e 100 nmol/L. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 3-4 L/kg.

Biotrasformazione

Budesonide viene metabolizzato rapidamente dal fegato (e in misura minore dall'intestino), principalmente attraverso vie ossidative mediate dal CYP3A4 in due metaboliti principali, il 16α-idrossiprednisolone e il 6β-idrossibudesonide, che mostrano meno dell'1 % dell'affinità per il recettore dei glucocorticosteroidi e dell'attività antinfiammatoria di budesonide.

Il metabolismo di budesonide è da 2 a 5 volte più veloce di quello dell'idrocortisone e da 8 a 15 volte più veloce di quello del prednisolone.

Eliminazione

Budesonide ha un elevato tasso di clearance di circa 72-80 L/h, valore prossimo al flusso sanguigno epatico stimato, fatto che suggerisce, di conseguenza, che budesonide è un medicinale ad alta clearance epatica.

Il valore $T_{½}$ per budesonide dopo la somministrazione con Kinpeygo variava da 5 a 6,8 ore negli studi su volontari sani.

Budesonide viene escreto nelle urine e nelle feci sotto forma di metaboliti. I principali metaboliti, tra cui 16α-idrossiprednisolone e 6β-idrossibudesonide, sono escreti principalmente per via renale, intatti o in forme coniugate. Non è stato rilevato budesonide inalterato nelle urine.

Compromissione epatica

Budesonide viene metabolizzato principalmente mediante biotrasformazione epatica.
Nei soggetti con compromissione epatica moderata (classe B di Child-Pugh), la disponibilità sistemica di budesonide somministrato per via orale era 3,5 volte superiore (27 %) rispetto ai volontari sani (disponibilità sistemica 7,4 %); non è stato rilevato alcun aumento clinicamente rilevante della disponibilità sistemica nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh).

I pazienti con compromissione epatica severa non sono stati studiati.

Insufficienza renale

Budesonide intatto non viene escreto per via renale. I principali metaboliti di budesonide, che hanno un'attività glucocorticosteroidea trascurabile, sono in gran parte (60 %) escreti nelle urine.

Popolazione pediatrica

Kinpeygo non è stato studiato nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza preclinica di budesonide è stata documentata in studi condotti durante lo sviluppo di altre formulazioni di questo composto. Non sono stati condotti studi preclinici con la formulazione di Kinpeygo.

I risultati di studi di tossicità acuta, subacuta e cronica mostrano che gli effetti sistemici di budesonide, ad es. minore guadagno ponderale e atrofia dei tessuti linfoidi e della corteccia surrenale, sono meno gravi o simili a quelli osservati dopo la somministrazione di altri glucocorticosteroidi.

Budesonide, valutato in sei diversi sistemi di test, non ha mostrato alcun segno di effetti mutageni o clastogenici.

L'aumento dell'incidenza di gliomi cerebrali nei ratti maschi rilevato in uno studio di cancerogenicità non è stato osservato nel corso di uno studio ripetuto in cui l'incidenza dei gliomi non differiva nei gruppi del trattamento attivo (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetonide) rispetto al gruppo di controllo.

Le alterazioni del fegato (neoplasie epatocellulari primarie) riscontrate nei ratti maschi nello studio iniziale di cancerogenicità sono state nuovamente osservate nello studio ripetuto con budesonide, così come con i glucocorticosteroidi di riferimento. Questi effetti sono molto probabilmente correlati a un effetto del recettore e pertanto rappresentano un effetto di classe in questa specie.

Secondo l'esperienza clinica disponibile, non ci sono indicazioni che budesonide o altri glucocorticosteroidi inducano gliomi cerebrali o neoplasie epatocellulari primarie negli esseri umani.

Budesonide non ha avuto alcun effetto sulla fertilità nei ratti. Negli animali in gravidanza, budesonide, come altri glucocorticoidi, ha mostrato di causare morte del feto e anomalie dello sviluppo fetale (riduzione delle proporzioni della figliata, ritardo della crescita intrauterina dei feti e anomalie scheletriche). La rilevanza clinica di questi risultati per l'essere umano non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.6).

La tossicità di budesonide capsule rigide a rilascio modificato, con particolare attenzione al tratto gastrointestinale, è stata studiata nelle scimmie cynomolgus a dosi fino a 5 mg/kg (circa 15 volte la dose giornaliera raccomandata di Kinpeygo nell'essere umano sulla base del peso corporeo) dopo somministrazione orale ripetuta fino a 6 mesi. Non sono stati osservati effetti nel tratto gastrointestinale, né all'esame patologico macroscopico né all'esame istopatologico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)
Ipromellosa
Macrogol
Acido citrico monoidrato

Etilcellulosa
Trigliceridi a media catena
Acido oleico

Involucro della capsula

Ipromellosa
Macrogol
Biossido di titanio (E171)
Acido metacrilico – copolimeri di metilmetacrilato
Talco
Dibutilsebacato

Inchiostro da stampa

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) bianco con guarnizione a induzione.
Confezioni: 1 flacone contenente 28 o 120 capsule rigide a rilascio modificato e confezioni multiple contenenti 360 (3 confezioni da 120) capsule rigide a rilascio modificato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1657/001
EU/1/22/1657/002
EU/1/22/1657/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 luglio 2022
Data del rinnovo più recente: 17 giugno 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Medicinale soggetto a prescrizione medica, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - nefrologo, internista (RRL).

KINPEYGO 4 mg 120 capsule rigide a rilascio modificato

Classe di rimborsabilità: C

Rif. G.U. n. 95 del 24-04-2025