

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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 della nefropatia primaria da immunoglobulina A (nefropatia primaria da IgA, IgAN) negli adulti a rischio di rapida progressione della malattia con un rapporto proteine/creatinina nelle urine (UPCR) $\geq 1,5$ g/grammo.

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 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 degluite 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 sucralasi-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 glicosidi 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, ipertensione, edema periferico, edema facciale e dispepsia, 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 con Kinpeygo sono riportate nella tabella 1.

Le reazioni avverse segnalate sono elencate secondo la seguente frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ 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 (SOC)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione
Patologie endocrine	Comuni	Caratteristiche Cushingoidi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni	Diabete mellito*
Patologie dell'occhio	Rare	Visione, offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Comuni	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	Comuni	Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni	Reazioni cutanee (acne, dermatite)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni	Spasmi muscolari
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Edema periferico 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 $\geq 5,7$ % 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 riportato nell'[allegato V](#).

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, e l'inibizione della loro proliferazione e differenziazione in plasmacellule che producono anticorpi IgA1 carenti di galattosio (Gd-IgA1) nella mucosa. Di conseguenza, dovrebbero essere neutralizzate la comparsa di anticorpi Gd-IgA1 e 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 manifesta con 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, sottoposti a una terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS). In entrambi gli studi l'endpoint primario ha valutato la riduzione della proteinuria in base al rapporto proteine/creatinina nelle urine (UPCR) a 9 mesi rispetto al basale, con analisi dell'endpoint secondario principale della funzionalità renale basate sulla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) a 9 e 12 mesi.

Su 199 dei primi 201 pazienti randomizzati che hanno completato la parte A di uno studio di fase 3, quelli trattati con Kinpeygo 16 mg una volta al giorno hanno mostrato una riduzione del 27 % dell'UPCR statisticamente significativa e clinicamente rilevante rispetto al placebo nella popolazione complessiva dello studio ($p=0,0003$) dopo 9 mesi di trattamento. L'UPCR a 9 mesi è diminuito del 31 % rispetto al basale nei pazienti trattati con Kinpeygo 16 mg una volta al giorno rispetto al 5 % nei pazienti ai quali era stato somministrato placebo. Dopo 3 mesi di follow-up osservazionale senza trattamento, la riduzione dell'UPCR è migliorata fino al 48 % rispetto al placebo a 1 anno ($p<0,0001$).

In linea con la valutazione della riduzione della proteinuria mediante l'UPCR, è stata osservata una riduzione del 31 % del rapporto albumina/creatinina nelle urine (UACR) rispetto al placebo a 9 mesi ($p=0,0005$) e una riduzione del 54 % dell'UACR a 12 mesi ($p<0,0001$).

Dopo 9 mesi di trattamento, Kinpeygo 16 mg una volta al giorno ha fornito un beneficio terapeutico del 7 % statisticamente significativo e clinicamente rilevante su eGFR CKD-EPI (creatinina sierica)

rispetto al placebo ($p=0,0014$). Questo beneficio del trattamento a 9 mesi, pari a $3,87 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, corrisponde a una lieve riduzione rispetto al basale di $0,17 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ nei pazienti che hanno ricevuto Kinpeygo 16 mg una volta al giorno e a un deterioramento rispetto al basale di $4,04 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ nei pazienti che hanno ricevuto placebo.

Il miglioramento della pendenza dell'eGFR a 1 anno è stato di $3,37 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ all'anno con Kinpeygo 16 mg una volta al giorno rispetto al placebo ($p=0,0111$).

L'effetto del trattamento con Kinpeygo sulla stabilizzazione del tasso di perdita della funzionalità renale è stato maggiore nei pazienti con proteinuria al basale più elevata rispetto alla popolazione complessiva. Nei pazienti con l'UPCR al basale $\geq 1,5 \text{ g/grammo}$, il miglioramento della pendenza cronica dell'eGFR a 1 anno (a partire da 3 mesi) è stato di $7,62 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ all'anno con Kinpeygo 16 mg una volta al giorno rispetto al placebo ($p=0,0068$), e il corrispondente miglioramento della pendenza totale dell'eGFR a 1 anno è stato di $9,31 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ all'anno ($p=0,0005$).

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, 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 $3,57 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ a 9 mesi ($p=0,0271$) e di $4,46 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ a 12 mesi ($p=0,0256$). Il miglioramento della pendenza dell'eGFR a 1 anno è stato stimato a $5,69 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ 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.

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

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 16 α -idrossiprednisolone e il 6 β -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 $T_{1/2}$ 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 16 α -idrossiprednisolone e 6 β -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 glucocorticosteroidica 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 linfoidei 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 acetone) 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
Dibutylsebacato

Inchiostro da stampa

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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.

Confezione: 1 flacone contenente 120 capsule rigide a rilascio modificato.

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Noord-Brabant
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di budesonide per il trattamento della nefropatia da immunoglobulina A (IgAN) primaria e, più in particolare, per valutare le conseguenze cliniche della riduzione della proteinuria, misurata in base all'eGFR, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmetterà i risultati (comprendenti anche un esito clinico composito e un'analisi di sensibilità in base alla terapia di base) della parte B dello studio Nef-301, uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, che mette a confronto budesonide e placebo in pazienti con IgAN primaria in presenza di una terapia ottimizzata con inibitori del RAS.</p>	<p>Terzo trimestre 2023</p>

Agenzia Italiana del Farmaco