

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kinpeygo 4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem sadrži 4 mg budezonida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 230 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

Obložene neprozirne kapsule bijele boje od 19 mm s oznakom „CAL10 4MG” otisnutom crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kinpeygo je indiciran za liječenje odraslih osoba s primarnom imunoglobulin A nefropatijom (IgAN) s izlučivanjem proteina u urinu $\geq 1,0$ g/dan (ili omjerom proteina i kreatinina u urinu $\geq 0,8$ g/g).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 16 mg jedanput dnevno ujutro, najmanje jedan sat prije obroka, s početnim trajanjem liječenja od 9 mjeseci. Ako je potrebno prekinuti liječenje, dozu treba smanjiti na 8 mg jedanput dnevno tijekom dva tjedna liječenja, a moguće ju je dodatno smanjiti na 4 mg jedanput dnevno tijekom dodatna dva tjedna, prema odluci nadležnog liječnika.

Ponovno liječenje može se razmotriti prema odluci nadležnog liječnika (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnik zaboravi uzeti lijek Kinpeygo, treba ga uzeti sljedećeg dana, i to ujutro kao i obično. Bolesnik ne smije udvostručiti dnevnu dozu kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Iskustvo s primjenom lijeka Kinpeygo u starijih osoba je ograničeno. No na temelju dostupnih kliničkih podataka očekuje se da su djelotvornost i sigurnost lijeka Kinpeygo slične onima u drugim ispitanim dobnim skupinama.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost kapsula lijeka Kinpeygo u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu ispitane.

Kinpeygo je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se promjena farmakokinetike budezonida u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kapsula lijeka Kinpeygo u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Kinpeygo je namijenjen za peroralnu primjenu. Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem treba progutati cijele s vodom ujutro, najmanje jedan sat prije obroka (vidjeti dio 5.2). Kapsule se ne smiju otvarati, drobiti ni žvakati jer to može utjecati na profil oslobađanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperkorticizam i supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Kada se glukokortikosteroidi primjenjuju za kronična stanja, mogu se pojaviti sistemski učinci kao što su hiperkorticizam i adrenalna supresija. Glukokortikosteroidi mogu smanjiti odgovor osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda na stres. U situacijama u kojima su bolesnici prošli kirurški zahvat ili druge stresne situacije preporučuje se dodatno liječenje sistemskim glukokortikosteroidima.

Budući da Kinpeygo sadrži glukokortikosteroid, potrebno je slijediti opća upozorenja koja se odnose na glukokortikosteroide, koja su navedena u nastavku.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B odnosno C) mogli bi biti izloženi povećanom riziku od hiperkorticizma i supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda zbog povećane sistemske izloženosti peroralno primijenjenom budezonidu. Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) potrebno je pratiti kako bi se uočili pojačani znakovi i/ili simptomi hiperkorticizma.

Simptomi prekida primjene steroidne terapije u bolesnika koji prelaze s liječenja sistemskim kortikosteroidima

Potrebno je pratiti bolesnike koji s liječenja glukokortikosteroidima koji imaju visoku sistemsku dostupnost prelaze na glukokortikosteroide s nižom sistemskom dostupnošću, kao što je budezonid, jer se mogu razviti simptomi koji se povezuju s prekidom primjene steroidne terapije, uključujući akutnu supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda ili benignu intrakranijalnu hipertenziju. U tih bolesnika može biti potrebno praćenje adrenokortikalne funkcije, a dozu liječenja glukokortikosteroidima s visokim sistemskim učincima potrebno je oprezno smanjivati.

Zamjenom sistemskih glukokortikosteroida budezonidom mogu se razotkriti alergije (npr. rinitis i ekcem) koje je prije toga kontrolirao lijek sa sistemskim djelovanjem.

Infekcije

Bolesnici koji uzimaju lijekove koji potiskuju imunost su podložniji su infekcijama od zdravih osoba. Vodene kozice i ospice, na primjer, mogu imati ozbiljniji tijek ili čak završiti smrtnim ishodom u podložnih bolesnika ili bolesnika koji primaju imunosupresivne doze glukokortikosteroida. U bolesnika koji nisu preboljeli te bolesti potreban je poseban oprez kako bi se izbjeglo izlaganje tim bolestima.

Nije poznato na koji način doza te način i trajanje primjene glukokortikosteroida utječu na rizik od razvoja diseminirane infekcije. Nije poznat ni utjecaj postojeće bolesti i/ili prethodnog liječenja glukokortikosteroidima tom riziku. U slučaju izlaganja vodenim kozicama prema potrebi može biti indicirana terapija varicella-zoster imunoglobulinom (VZIG) ili puliranim intravenskim imunoglobulinom (IVIG). U slučaju izlaganja ospicama može biti indicirana profilaksa puliranim intramuskularnim imunoglobulinom (IG). (Vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za VZIG i IG.) U slučaju pojave bolesti vodenih kozica može se razmotriti liječenje antivirusnim lijekovima.

Glukokortikosteroide treba izbjegavati ili primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ili mirujućom infekcijom tuberkulozom, s neliječenim gljivičnim, bakterijskim, sistemskim virusnim ili parazitskim infekcijama ili s očnim herpes simplexom.

Oprez uz određene bolesti

Potrebno je pratiti bolesnike s infekcijama, hipertenzijom, šećernom bolešću, osteoporozom, peptičkim ulkusom, glaukomom ili kataraktom ili one sa šećernom bolešću ili glaukomom u obiteljskoj anamnezi, kao i osobe s bilo kojim drugim stanjem pri kojem primjena glukokortikosteroida može biti povezana s povećanim rizikom od nuspojava.

Poremećaj vida

Pri sistemskoj i topikalnoj primjeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neki drugi poremećaji vida, treba razmotriti upućivanje oftalmologu radi procjene mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), koji su zabilježeni nakon sistemske i topikalne uporabe glukokortikosteroida.

Istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4

Očekuje se da istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4, uključujući lijekove koji sadrže ketokonazol i kobicistat, povećava rizik od sistemskih nuspojava koje se mogu pripisati budezonidu. Ta se kombinacija treba izbjegavati, osim u slučaju da korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava glukokortikosteroida. Ako kombinaciju nije moguće izbjeći, razdoblje između primjene lijekova treba biti najdulje moguće, a trebalo bi se razmotriti i smanjenje doze budezonida na 8 mg budezonida dnevno (vidjeti dio 4.5).

Nakon unosa velike količine soka grejpa (koji inhibira aktivnost enzima CYP3A4 pretežno u crijevnoj sluznici) sistemska izloženost budezonidu nakon peroralne primjene povećala se približno dvostruko. Kao i kod drugih lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju s pomoću CYP3A4, redoviti unos grejpa ili njegova soka potrebno je izbjegavati istodobno s primjenom lijeka Kinpeygo (drugi sokovi kao što su sok naranče ili sok jabuke ne inhibiraju enzim CYP3A4). Vidjeti i dio 4.5.

Poticajni ACTH test

Budući da funkcija nadbubrežne žlijezde može biti potisnuta, poticajni ACTH test za dijagnosticiranje insuficijencije hipofize može pokazati lažne rezultate (niske vrijednosti).

Saharoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi/tvari koje inhibiraju CYP3A4

Budezonid se metabolizira s pomoću CYP3A4. Snažni inhibitori enzima CYP3A4 mogu povećati razine budezonida u plazmi. U slučaju istodobne primjene snažnog inhibitora enzima CYP3A4 ketokonazola ili unosa soka grejpa, bioraspoloživost budezonida u usporedbi sa samim budezonidom povećala se 6,5 odnosno 2 puta.

Stoga se očekuju klinički relevantne interakcije sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A kao što su ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir, sakvinavir, eritromicin, ciklosporin i sok grejpa, koji mogu povećati sistemske koncentracije budezonida (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Lijekovi/tvari koje induciraju CYP3A4

Istodobno liječenje induktorima enzima CYP3A4, kao što je karbamazepin, može smanjiti sistemska izloženost budezonidu.

Lijekovi/tvari koje se metaboliziraju s pomoću CYP3A4

S obzirom na nizak afinitet za CYP3A4 i P-glikoprotein (P-gp) te na formulaciju, farmakokinetička svojstva i nisku sistemska izloženost, nije vjerojatno da će Kinpeygo utjecati na sistemska izloženost drugim lijekovima.

Oralni kontraceptivi

Oralni kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol, koji se također metaboliziraju s pomoću enzima CYP3A4, ne utječu na farmakokinetiku budezonida.

Inhibitori protonske pumpe

Farmakokinetika budezonida nije ocijenjena u kombinaciji s inhibitorima protonske pumpe (IPP). U studiji u kojoj se procjenjuje pH-vrijednost unutar želuca i dvanaesnika na zdravim dobrovoljcima nakon ponovljenog doziranja inhibitora protonske pumpe omeprazola od 40 mg jedanput dnevno, pH-vrijednost unutar želuca i dvanaesnika nisu premašile vrijednosti potrebne za dezintegraciju lijeka Kinpeygo. Osim u dvanaesniku, nije vjerojatno da će inhibitori protonske pumpe kao što je omeprazol utjecati na pH.

Ostale interakcije koje treba uzeti u obzir

Liječenje budezonidom može smanjiti razinu kalija u krvi, što treba uzeti u obzir kada se Kinpeygo primjenjuje istodobno s lijekom čiji se farmakološki učinci mogu pojačati niskim razinama kalija u krvi, kao što su srčani glikozidi, ili kada se primjenjuje istodobno s diureticima koji snižavaju razinu kalija u krvi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu tijekom trudnoće treba izbjegavati, osim ako postoje uvjerljivi razlozi za liječenje lijekom Kinpeygo. Nema puno podataka o ishodima trudnoće nakon peroralne primjene budezonida u ljudi. Iako podaci o primjeni inhalacijskog budezonida u velikom broju izloženih trudnoća ne upućuju na štetni učinak, očekuje se da će maksimalna koncentracija budezonida u plazmi biti veća u slučaju

liječenja lijekom Kinpeygo u usporedbi s inhalacijskim budezonidom. Pokazalo se da u gravidnih životinja budezonid, kao i drugi glukokortikosteroidi, uzrokuje abnormalnosti u razvoju fetusa (vidjeti dio 5.3). Nije utvrđena relevantnost tog opažanja za ljude.

Stoga se Kinpeygo ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje budezonidom. Očekivane koristi za trudnicu moraju se ocijeniti u odnosu na potencijalni rizik za fetus.

Utvrđeno je da budezonid prelazi placentarnu barijeru. Nije utvrđena relevantnost tog opažanja za ljude.

Hipoadrenalizam se može javiti u novorođenčadi izloženoj glukokortikosteroidima *in utero*. Potrebno je pažljivo pratiti znakove i simptome hipoadrenalizma u novorođenčadi.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčino mlijeko.

Studije o laktaciji nisu provedene s oralnim budezonidom, uključujući lijek Kinpeygo, te nisu dostupne informacije o učincima lijeka na dojenče ni o učincima lijeka na proizvodnju mlijeka. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Ako se Kinpeygo primjenjuje dok majka doji, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili liječenje/suzdržati se od liječenja budezonidom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku budezonida na plodnost u ljudi. Nakon liječenja budezonidom nije bilo učinaka na plodnost u štakora.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka Kinpeygo na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Očekuje se da Kinpeygo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkom ispitivanju faze 3 lijeka Kinpeygo najčešće prijavljene nuspojave bile su akne, koje je prijavilo otprilike 10 % bolesnika, dok su se periferni edem, edem lica, povećanje tjelesne težine i povećanje broja bijelih krvnih stanica, svaki javljali u približno 5 % bolesnika. Nuspojave su uglavnom blage ili umjerene težine i reverzibilne, što ukazuje na nisku sistemsku izloženost budezonidu nakon peroralne primjene.

Podaci za ponovno liječenje bolesnika koji su ponovno liječeni u okviru otvorenog produženog nastavka ispitivanja prethodnog ispitivanja faze 3 upućivali su da je sigurnosni profil tijekom ponovnog liječenja u skladu s onim primijećenim u kliničkom ispitivanju faze 3.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u ključnom kliničkom ispitivanju faze 3 lijeka Kinpeygo i iz podataka dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u tablici 1.

Prijavljene nuspojave navedene su prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1.: Nuspojave prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često Često	Povećan broj bijelih krvnih stanica Povećan broj neutrofila
Endokrini poremećaji	Često	Cushingov sindrom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često Često	Hipokalijemija Šećerna bolest*
Poremećaji oka	Rijetko	Zamućen vid (vidjeti i dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Često	Dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Kožne reakcije (akne, dermatitis)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Spazmi mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često Često Često	Periferni edem Edem lica Povećana tjelesna težina

*Svi bolesnici u kojih se dijabetes pojavio ili je dijagnosticiran tijekom ili nakon terapije lijekom Kinpeygo imali su razine FBG i HbA1c prije početka terapije koje su bile indikativne za predijabetes (HbA1c $\geq 5,7\%$ ili FBG ≥ 100 mg/dl).

Opis odabranih nuspojava

Potencijalni učinci skupine lijekova

Mogu se pojaviti nuspojave tipične za sistemske glukokortikosteroide (npr. karakteristike povezane s Cushingovim sindromom, povišeni krvni tlak, povećani rizik od infekcije, odgođeno zacjeljivanje rana, smanjena tolerancija na glukozu, zadržavanje natrija uz pojavu edema, slabost mišića, osteoporoza, glaukom, mentalni poremećaji, peptički ulkus, povećani rizik od tromboze). Te nuspojave ovise o dozi, vremenu liječenja, istodobnom i prethodnom unosu glukokortikosteroida te individualnoj osjetljivosti. Nisu sve te nuspojave opažene u programu kliničkog ispitivanja lijeka Kinpeygo.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su rijetki slučajevi akutne toksičnosti ili smrti nakon predoziranja glukokortikosteroidima. Ne očekuje se da će akutno predoziranje, čak i prekomjernim dozama, dovesti do klinički značajnih posljedica. U slučaju akutnog predoziranja nije dostupan poseban antidot. Liječenje se sastoji od suportivne i simptomatske terapije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antidijaroici i pripravci s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, kortikosteroidi koji djeluju lokalno, ATK oznaka: A07EA06

Mehanizam djelovanja

Predviđeno djelovanje lijeka Kinpeygo jest supresija B-stanica u sluznici, koje se nalaze u Peyеровim pločama u ileumu gdje se proizvodi većina IgA1 antitijela s nedostatkom galaktoze (engl. *galactose-deficient IgA1 antibodies*, Gd-IgA1). Očekuje se da će inhibicija njihove proliferacije i diferencijacije u plazma stanice smanjiti pojavu Gd-IgA1 protutijela i stoga stvaranje imunokompleksa u sistemskoj cirkulaciji, čime se sprječavaju nizvodni učinci glomerularne mezangijalne depozicije imunokompleksa koji sadrže Gd-IgA1, koji se manifestiraju kao glomerulonefritis i gubitak funkcije bubrega.

Farmakodinamički učinci

Kinpeygo je formulacija budezonida u oralnoj tvrdj kapsuli s prilagođenim oslobađanjem koja kombinira odgođenu razgradnju kapsule s produljenim oslobađanjem djelatne tvari budezonida u ileumu. Usmjeravanjem oslobađanja budezonida na ileum, gdje se Peyerove ploče nalaze gusto koncentrirane, očekuje se lokalni farmakološki učinak.

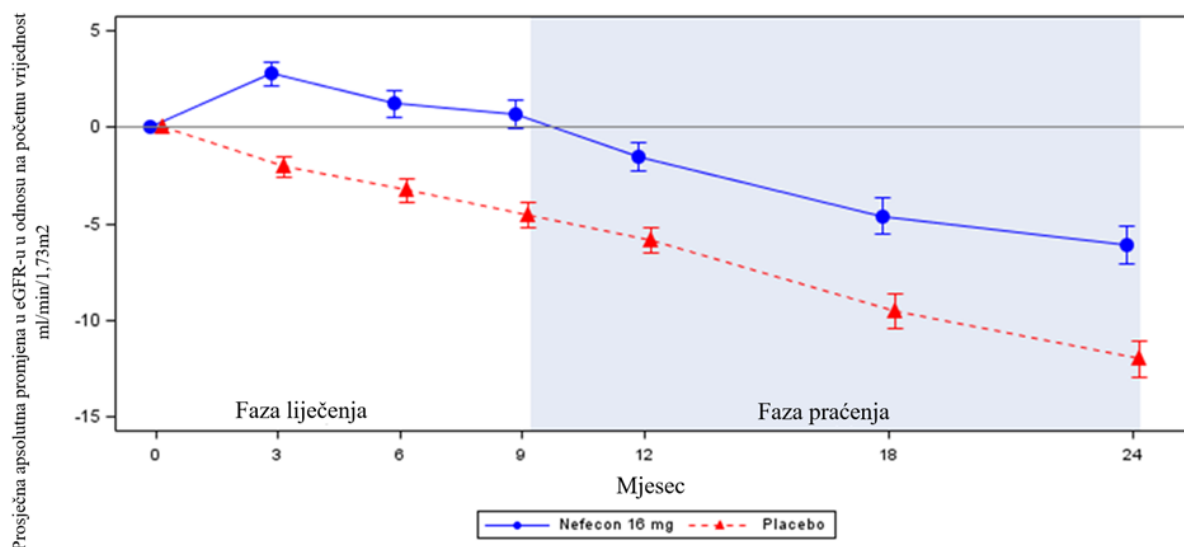
Klinička djelotvornost

Primarna IgA nefropatija

Djelotvornost lijeka Kinpeygo ocijenjena je u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s primarnim IgAN-om koji su primali optimiziranu dozu (maksimalno dopuštenu dozu ili najveću toleriranu dozu) terapije inhibitorom renin-angiotenzinskog sustava (RAS) u okviru standardne skrbi. Učinak lijeka Kinpeygo na smanjenje funkcije bubrega na temelju procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i smanjenje proteinurije na temelju omjera proteina i kreatinina u urinu (engl. *urine protein creatinine ratio*, UPCR) procijenjen je u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju faze 3 u bolesnika s IgAN dokazanim biopsijom. Set podataka za potpunu analizu dobiven je u 364 bolesnika randomizirana u omjeru 1:1 ili na Kinpeygo 16 mg jednom dnevno ili na placebo i liječena tijekom 9 mjeseci nakon čega slijedi 2-tjedna faza postupnog smanjivanja doze uz 8 mg i 15 mjeseci opservacijskog praćenja.

Konačna analiza ispitivanja pokazala je da je tijekom 2-godišnjeg razdoblja, 9-mjesečno liječenje lijekom Kinpeygo (Nefecon) 16 mg/dan statistički značajno smanjilo gubitak funkcije bubrega nakon 2 godine u bolesnika s primarnim IgAN-om. Korist za eGFR ostvarena do kraja 9-mjesečnog liječenja održala se tijekom 15 mjeseci opservacijskog praćenja (slika 1).

Slika 1: Prosječna apsolutna promjena u eGFR-u u odnosu na početnu vrijednost u NefIgArd ispitivanju faze 3



Učinak liječenja s obzirom na razliku u eGFR-u nakon 2 godine bio je 6,00 ml/min/1,73 m² korištenjem MMRM (engl. *Mixed model repeated measures*) analize bez eksplicitnih pretpostavki nedostajućih podataka (pretpostavka MAR, engl. *missing at random*) i bio je statistički značajan. Promjena u odnosu na početnu vrijednost eGFR-a nakon 24 mjeseca bila je -7,50 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala Kinpeygo u usporedbi s -13,50 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala placebo; postojala je korist od liječenja od 6,00 ml/min/1,73 m² (95 % IP: 2,76 do 10,08) s liječenjem lijekom Kinpeygo u usporedbi s placebo (tablica 2).

Dodatna analiza 2-godišnjeg ukupnog nagiba eGFR-a korištenjem metode linearne spline analize mješovitih učinaka kako bi se uzele u obzir akutne (početna vrijednost do 3 mjeseca) i kronične (od 3 mjeseca nadalje) faze procijenila je ukupnu korist liječenja od 2,62 ml/min/1,73 m² godišnje (95 % IP 1,23 do 4,00) u korist lijeka Kinpeygo (tablica 2).

Tablica 2 : Analiza eGFR-a nakon 24 mjeseca u NefIgArd ispitivanju faze 3

eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m ²) ^a	Kinpeygo 16 mg (N = 182)	Placebo (N = 182)
Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost (ml/min/1,73 m ²) nakon 24 mjeseca (15 mjeseci nakon kraja liječenja lijekom Kinpeygo) ^b	-7,50	-13,50
<i>Kinpeygo 16 mg naspram placebo: (95 % IP)</i> Promjena u odnosu na početnu vrijednost eGFR-a nakon 24 mjeseca (ml/min/1,73 m ²) ^b 2-godišnji ukupni nagib eGFR-a (ml/min/1,73 m ² godišnje) ^c	6,00 (2,76 do 10,08) 2,62 (1,23 do 4,00)	

- a Uključujući sve zabilježene eGFR podatke uočene nakon uporabe zabranjenih lijekova.
- b Prilagođeni omjer geometrijske srednje vrijednosti eGFR-a dobivene metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početnu vrijednost analiziran primjenom mješovitog modela analize ponovljenih mjerenja. Prosječna promjena izvedena izravno iz analize provedene na logaritamskoj skali.
- c Model linearne spline analize mješovitih učinaka u kojem je eGFR modeliran istodobno i odvojeno tijekom akutne (početna vrijednost do 3 mjeseca) i kronične (od 3 mjeseca nadalje) faze, a zatim kombiniran za procjenu ukupnog nagiba. Podaci nisu logaritamski transformirani i uključuju sve promatrane eGFR podatke bez obzira na uporabu zabranjenih lijekova ili početak dijalize ili transplantaciju bubrega.

IP: interval pouzdanosti; eGFR (CKD-EPI): procijenjena brzina glomerularne filtracije na temelju izračuna prema grupi *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

Dvogodišnji učinak liječenja na eGFR bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući ključne demografske (kao što su dob, spol, rasa) i početne karakteristike bolesti (kao što je početna proteinurija).

Vrijeme do potvrđenog 30 %-tnog smanjenja eGFR-a ili završnog stadija bubrežne bolesti (definirano kao smrt povezana s bubrežima, transplantacija bubrega, dijaliza ili trajna eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) bilo je odgođeno u bolesnika koji su primali Kinpeygo u usporedbi s onima koji su primali placebo (HR 0,45; 95 % IP 0,26 do 0,75). Udio bolesnika s potvrđenim događajem tijekom dvogodišnjeg razdoblja ispitivanja bio je 11,5 % u skupini koja je primala Kinpeygo naspram 21,4 % bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Konačna analiza učinka liječenja na proteinuriju nakon 2 godine bila je u skladu s onom primijećenom na kraju 9-mjesečnog ciklusa liječenja lijekom Kinpeygo. Međutim, u skupini koja je primala Kinpeygo proteinurija se povećala poslije maksimalnog smanjenja uočenog nakon 12 mjeseci (tablica 3). Učinak liječenja na UPCr nakon 9 mjeseci bio je vrlo dosljedan u svim podskupinama, uključujući ključne demografske (kao što su dob, spol, rasa) i početne karakteristike bolesti (kao što je početna proteinurija). Slično dosljedan obrazac UPCr-a u svim podskupinama uočen je nakon 2 godine.

Tablica 3: Smanjenje proteinurije u 9., 12. i 24. mjesecu i prosječno tijekom 12 do 24 mjeseca u NeflgArd ispitivanju faze 3

Postotak smanjenja od početne vrijednosti za UPCr g/g ^{a, b}	Kinpeygo 16 mg (N = 182)	Placebo (N = 182)
Nakon 9 mjeseci ^c	34 %	5 %
U 12. mjesecu (3 mjeseca nakon završetka liječenja lijekom Kinpeygo)	51 %	3 %
U 24. mjesecu (15 mjeseci nakon završetka liječenja lijekom Kinpeygo)	31 %	1 %
<i>Kinpeygo 16 mg u odnosu na placebo: prosječno postotno smanjenje UPCr-a tijekom 12 do 24 mjeseca u usporedbi s početnom vrijednošću^d (95 % IP)</i>	41 % (32 % do 49 %)	

a Isključujući podatke UPCr-a zabilježene nakon uporabe zabranjenih lijekova.

b Prilagođena vrijednost omjera srednje geometrijske vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za UPCr-a u odnosu na početnu vrijednost temeljila se na modelu longitudinalnih ponovljenih mjerenja.

c Postotak smanjenja UPCr-a prethodno je procijenjen u prvih 199 randomiziranih bolesnika (p = 0,0003). Konačna analiza u svih 364 bolesnika potvrdila je 30 %-tno smanjenje UPCr-a nakon 9 mjeseci uz Kinpeygo u usporedbi s placebo (95 % IP 20 % do 39 %).

d Prosječno postotno smanjenje UPCr-a tijekom praćenja (tijekom 12 do 24 mjeseca) na temelju modela longitudinalnih ponovljenih mjerenja.

IP: interval pouzdanosti; UPCr: omjer proteina i kreatinina u urinu.

Supportivno ispitivanje faze 2b sa slično osmišljenim planom ispitivanja provedeno je na ukupno 153 randomizirana bolesnika koja su primala lijek Kinpeygo od 16 mg, Kinpeygo od 8 mg ili placebo jednom dnevno tijekom devet mjeseci, nakon čega slijedi faza postepenog smanjivanja doze tijekom 2 tjedna i 3 mjeseca opservacijskog praćenja uz nastavak primanja terapije inhibitorom RAS-a.

Primarni cilj postignut je u interim analizi u kojoj je uspoređen lijek Kinpeygo s placebo i pokazalo se statistički značajno smanjenje UPCr-a nakon devet mjeseci za kombinirane skupine koje su primale dozu lijeka Kinpeygo od 16 mg na dan i 8 mg na dan u usporedbi s placebo (p = 0,0066).

Primjenom iste statističke metodologije kao i u ispitivanju faze 3, statistički značajno smanjenje primarne mjere ishoda UPCr-a od 26 % utvrđeno je nakon devet mjeseci za dozu od 16 mg lijeka Kinpeygo u odnosu na placebo (p = 0,0100) i smanjenje od 29 % nakon 12 mjeseci (p = 0,0027).

Razlika u eGFR-u CKD-EPI (kreatinin u serumu) za dozu od 16 mg lijeka Kinpeygo u odnosu na placebo iznosila je 3,57 ml/min/1,73 m² nakon 9 mjeseci (p = 0,0271) i 4,46 ml/min/1,73 m² nakon 12 mjeseci (p = 0,0256). Poboljšanje u pogledu jednogodišnjeg nagiba krivulje eGFR-a procijenjeno je na 5,69 ml/min/1,73 m² godišnje s lijekom Kinpeygo od 16 mg jedanput dnevno u usporedbi s placeboom (p = 0,0007).

Klinička djelotvornost ponovnog liječenja (Nef-301 OLE)

Primarna IgA nefropatija

Djelotvornost ponovnog liječenja lijekom Kinpeygo procijenjena je u otvorenom produženom nastavku (engl. *open-label extension*, OLE) ispitivanja u bolesnika koji su završili glavno ispitivanje faze 3, bilo da su primali lijek Kinpeygo ili placebo, i koji su nastavili liječenje stabilnom dozom terapije inhibitorima RAS-a (inhibitorima enzima koji konvertiraju angiotenzin i/ili blokatorima receptora tipa I angiotenzina II). Bolesnici koji su prethodno primali lijek Kinpeygo u fazi 3 ispitivanja primili su ponovno liječenje, a bolesnici koji su prethodno primali placebo primili su lijek Kinpeygo kao prvi ciklus. Ukupno je uključeno 119 bolesnika (od kojih je 62,2 % prethodno primalo placebo i liječeno lijekom Kinpeygo po prvi put) koji su primali lijek Kinpeygo u dozi od 16 mg/dan tijekom 9-mjesečnog razdoblja, uz mogućnost smanjenja na 8 mg/dan u slučaju pojave klinički relevantnih i uzročno-posljedično povezanih neželjenih događaja.

Kako bi se uključili u Nef-301 OLE, bolesnici su morali imati proteinuriju na temelju dva uzastopna mjerenja u razmaku od najmanje 2 tjedna koja su pokazivala ≥ 1 g/dan (≥ 1000 mg/dan) ili UPCR $\geq 0,8$ g/gram (≥ 90 mg/mmol). Bolesnici su također morali imati eGFR ≥ 30 ml/min po 1,73 m² na temelju jednadžbe grupe za suradnju u epidemiologiji kronične bubrežne bolesti (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI).

Konačna analiza otvorenog produženog nastavka ispitivanja pokazala je sličnu korist liječenja u obje primarne mjere ishoda (eGFR i UPCR) nakon 9 mjeseci liječenja lijekom Kinpeygo bez obzira na to jesu li bolesnici primali Kinpeygo ili placebo u prethodnom ispitivanju faze 3. Nakon 9 mjeseci, apsolutna promjena eGFR-a u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -1,28 ml/min/1,73 m² (95 % IP -3,20 do 0,72) za bolesnike koji su prethodno liječeni lijekom Kinpeygo od 16 mg i -1,53 ml/min/1,73 m² (95 % IP -3,07 do 0,05) za bolesnike koji su prethodno primali placebo. Nakon 9 mjeseci liječenja lijekom Kinpeygo u dozi od 16 mg/dan, UPCR se smanjio u odnosu na početnu vrijednost za 33,3 % (95 % IP -44,4 do -19,9) u bolesnika koji su prethodno liječeni lijekom Kinpeygo od 16 mg i za 31,0 % (95 % IP -40,2 do -20,2) u bolesnika koji su prethodno liječeni placeboom.

Pedijatrijska populacija

Kinpeygo nije ispitivan u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Formulacija lijeka Kinpeygo osmišljena je za topikalnu dostavu budezonida u ileum. Čini se da je oralna apsorpcija budezonida potpuna i brza, dok je sistemska bioraspoloživost zbog visokog metabolizma prvog prolaza niska (otprilike 10 %).

Nakon jednokratne peroralne primjene lijeka Kinpeygo od 16 mg u zdravih ispitanika, geometrijska srednja vrijednost C_{max} iznosila je između 3,2 i 4,4 ng/ml, a AUC₍₀₋₂₄₎ između 24,1 i 24,8 ng/ml×h.

Nije zabilježen klinički relevantan učinak hrane na ukupnu sistemska izloženost budezonidu kada je sat vremena nakon doziranja konzumiran obrok s umjerenim ili visokim udjelom masti.

Distribucija

Budezonid se brzo i široko distribuira u tkiva i organe. Otprilike 85 do 90 % budezonida veže se na proteine plazme u krvi u rasponu koncentracije od 1 do 100 nmol/l. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi od 3 do 4 l/kg.

Biotransformacija

Budezonid brzo metabolizira jetra (i u manjoj mjeri crijeva), prvenstveno oksidativnim putovima s pomoću CYP3A4 do dva glavna metabolita, 16 α -hidroksiprednizolona i 6 β -hidroksibudezonida, koji imaju manje od 1 % afiniteta za glukokortikosteroidne receptore i protuupalno djelovanje budezonida.

Metabolizam budezonida je od 2 do 5 puta brži u odnosu na hidrokortizon, a 8 do 15 puta brži u odnosu na prednizolon.

Eliminacija

Budezonid ima visoku stopu klirensa od otprilike 72 do 80 l/h, što je blizu procijenjenog protoka krvi u jetri i u skladu s tim ukazuje na to da je budezonid lijek s visokom razinom klirensa u jetri.

$T_{1/2}$ za budezonid nakon primjene doze lijeka Kinpeygo kretao se od 5 do 6,8 sati u ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima.

Budezonid se izlučuje urinom i stolicom u obliku metabolita. Glavni metaboliti, uključujući 16 α -hidroksiprednizolon i 6 β -hidroksibudezonid, uglavnom se izlučuju renalno, nepromijenjeni ili u konjugiranim oblicima. U urinu nije otkriven nepromijenjeni budezonid.

Oštećenje funkcije jetre

Budezonid se pretežito metabolizira jetrenom biotransformacijom.

U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) sistemska dostupnost peroralno primijenjenog budezonida bila je 3,5 puta veća (27 %) u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima (sistemska raspoloživost 7,4 %). Nije bilo klinički relevantnog povećanja sistemske raspoloživosti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A).

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nepromijenjeni budezonid ne izlučuje se renalno. Glavni metaboliti budezonida, koji imaju zanemarivu aktivnost glukokortikosteroida, većim dijelom se (60 %) izlučuju urinom.

Pedijatrijska populacija

Kinpeygo nije ispitivan u pedijatrijskoj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička sigurnost budezonida dokumentirana je u ispitivanjima tijekom razvoja drugih formulacija tog lijeka. Nisu provedena neklinička ispitivanja sa samom formulacijom lijeka Kinpeygo.

Rezultati ispitivanja akutne, subakutne i kronične toksičnosti pokazuju da su sistemski učinci budezonida, npr. smanjeno povećanje tjelesne težine te atrofija limfoidnog tkiva i adrenalnog korteksa, manje teški ili slični onima zabilježenima nakon primjene drugih glukokortikosteroida.

Budezonid, procijenjen u šest različitih sustava ispitivanja, nije pokazao nikakve znakove mutagenih ili klastogenih učinaka.

Povećana incidencija moždanih glioma u mužjaka štakora u ispitivanju kancerogenosti nije se mogla provjeriti u ponovljenom ispitivanju, u kojem se incidencija glioma nije razlikovala od bilo koje skupine koja se aktivno liječi (budezonid, prednizolon, triamcinolonacetonid) i kontrolne skupine.

Promjene u jetri (primarne hepatocelularne neoplazme) utvrđene kod muških štakora u izvornom ispitivanju kancerogenosti ponovno su zabilježene u ponovljenom ispitivanju s budezonidom, kao i s referentnim glukokortikosteroidima. Ti su učinci najvjerojatnije povezani s učinkom receptora i stoga predstavljaju učinak skupine u toj vrsti.

Dostupno kliničko iskustvo pokazuje da nema indikacija da budezonid ili drugi glukokortikosteroidi uzrokuju gliome mozga ili primarne hepatocelularne neoplazme u ljudi.

Budezonid nije imao učinak na plodnost u štakora. Pokazalo se da u gravidnih životinja budezonid, kao i drugi glukokortikoidi, uzrokuje smrt fetusa i abnormalnosti u razvoju fetusa (manja veličina legla, intrauterini zastoj rasta fetusa i abnormalnosti skeleta). Klinička relevantnost ovih nalaza za ljude nije utvrđena (vidjeti dio 4.6).

Toksičnost tvrdih kapsula budezonida s prilagođenim oslobađanjem, s naglaskom na gastrointestinalnom traktu, ispitivana je na makaki majmunima s dozama do 5 mg/kg (približno 15 puta veća od preporučene dnevne doze lijeka Kinpeygo u ljudi na temelju doze prema tjelesnoj težini) nakon ponovljene peroralne primjene u razdoblju do šest mjeseci. Nisu primijećeni učinci u gastrointestinalnom traktu, ni u okviru makroskopskih patoloških promjena ni histopatološkog ispitivanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Šećerne kuglice (saharoza i kukuruzni škrob)
Hipromeloza
Makrogol
Citratna kiselina hidrat
Etilceluloza
Trigliceridi, srednje duljine lanca
Oleatna kiselina

Ovojnica kapsule

Hipromeloza
Makrogol
Titanijev dioksid (E171)
Metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimeri
Talk
Dibutylsebakat

Tinta za označivanje

Šelak
Željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu s indukcijskom brtvom.

Veličine pakiranja: 1 bočica koja sadrži 28 ili 120 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem i višestruko pakiranje koje sadrži 360 (3 pakiranja po 120) tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. srpnja 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. travnja 2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.