

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă cu eliberare modificată conține budesonidă 4 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 230 mg de zahăr.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare modificată.

Capsule opace, filmate, de culoare albă de 19 mm, inscripționate cu „CAL10 4MG” cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kinpeygo este indicat în tratamentul adulților cu nefropatie primară (IgAN) cu imunoglobulină A cu un raport de excreție a proteinelor $\geq 1,0$ g/zi (sau cu un raport proteine urinare - creatinină urinară $\geq 0,8$ g/g).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 16 mg o dată pe zi, dimineața, cu cel puțin o oră înainte de masă, cu o durată inițială de 9 luni. Atunci când tratamentul trebuie oprit, doza trebuie redusă la 8 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni de tratament; doza poate fi redusă la 4 mg o dată pe zi timp de încă 2 săptămâni, la latitudinea medicului curant.

Reluarea tratamentului poate fi avută în vedere de către medicul curant. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu următoarele cure de Kinpeygo nu au fost stabilite.

Dacă pacientul omite tratamentul cu Kinpeygo, trebuie să-și administreze Kinpeygo a doua zi dimineața, ca de obicei. Pacientul nu trebuie să administreze o doză zilnică dublă pentru a compensa o doză omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența privind administrarea Kinpeygo la vârstnici este limitată. Cu toate acestea, din datele clinice disponibile, se estimează că eficacitatea și siguranța lui Kinpeygo sunt similare cu cele ale altor grupe de vârstă studiate.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea administrării capsulelor de Kinpeygo la pacienți cu insuficiență hepatică nu au fost studiate.

Kinpeygo este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh). Vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2.

Insuficiență renală

Nu se așteaptă ca farmacocinetica budesonidei să fie modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării capsulelor de Kinpeygo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Kinpeygo este indicat pentru administrare orală. Capsulele cu eliberare modificată trebuie înghițite întregi cu apă dimineata, cu cel puțin 1 oră înainte de masă (vezi pct. 5.2). Capsulele nu trebuie deschise, zdrobite sau mestecate deoarece acest lucru poate afecta profilul de eliberare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipercorticismul și supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian

Când glucocorticoizii sunt administrați cronic, pot apărea efecte sistemice, cum sunt hipercorticismul și supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. Glucocorticoizii pot reduce răspunsul axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (HPA) la stres. În situațiile în care pacienții sunt supuși unei operații chirurgicale sau altor situații de stres, se recomandă suplimentarea cu un glucocorticoid sistemic.

Deoarece Kinpeygo conține un glucocorticoid, trebuie respectate atenționările generale referitoare la glucocorticoid, așa cum sunt prezentate mai jos.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa B, respectiv C în clasificarea Child-Pugh) pot avea un risc crescut de hipercorticism și de supresie a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian din cauza expunerii sistemice crescute la budesonida administrată pe cale orală. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B în clasificarea Child-Pugh) trebuie monitorizați pentru semne și/sau simptome crescute de hipercorticism.

Simptomele sevrajului cu steroizi la pacienții trecuți de la glucocorticoizi sistemici

Pacienții care sunt trecuți de la tratamentul cu glucocorticoizi cu disponibilitate sistemică mare la glucocorticoizi cu disponibilitate sistemică mai mică, de exemplu budesonida, trebuie monitorizați, deoarece se pot dezvolta simptome atribuite întreruperii tratamentului cu steroizi, inclusiv de supresie acută a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian sau hipertensiune intracraniană benignă. La acești pacienți poate fi necesară monitorizarea funcției corticosuprarenaliene, iar doza de glucocorticoizi cu efecte sistemice mari trebuie redusă cu prudență.

Înlocuirea glucocorticoizilor sistemici cu budesonidă poate declanșa alergii (de exemplu, rinită și eczeme), care anterior erau controlate de medicamentul sistemic.

Infecții

Pacienții cărora li se administrează medicamente care suprimă sistemul imunitar sunt mai susceptibili la infecții decât persoanele sănătoase. Varicela și rujeola, de exemplu, pot avea o evoluție mai gravă sau chiar letală la pacienții susceptibili sau la pacienții cărora li se administrează doze imunosupresoare de glucocorticoizi. La pacienții care nu au avut aceste boli, trebuie să se acorde o atenție deosebită pentru a evita expunerea.

Nu se cunoaște modul în care doza, calea și durata administrării de glucocorticoizi afectează riscul de a dezvolta o infecție diseminată. De asemenea, nu se cunoaște contribuția la acest risc a afecțiunii de bază și/sau a tratamentului anterior cu glucocorticoizi. În cazul expunerii la varicelă, poate fi indicat un tratament cu imunoglobulină varicelo-zosteriană (IGVZ) sau imunoglobulină intravenoasă (IGIG) administrată în bolus, după caz. În cazul expunerii la rujeolă, poate fi indicată profilaxia cu imunoglobulină intramusculară (IG) în bolus. (Vezi Rezumatele caracteristicilor produsului pentru IGVZ și IG.) În cazul apariției varicelei, se poate lua în considerare tratamentul cu medicamente antivirale.

Glucocorticoizii trebuie utilizați cu prudență, dacă este cazul, la pacienții cu infecție tuberculoasă activă sau latentă, infecții fungice, bacteriene, virale sistemice sau parazitare netratate sau herpes simplex ocular.

Precauție în cazul afecțiunilor speciale

Trebuie monitorizați pacienții cu infecții, hipertensiune arterială, diabet zaharat, osteoporoză, ulcer peptic, glaucom sau cataractă, sau cu antecedente familiale de diabet zaharat sau glaucom, sau cu altă afecțiune în care utilizarea glucocorticoizilor poate fi asociată cu un risc crescut de reacții adverse.

Tulburări de vedere

Tulburări de vedere pot fi raportate la administrarea sistemică și locală de glucocorticoizi. Dacă un pacient prezintă simptome precum vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie trimis la un oftalmolog pentru evaluarea posibilelor cauze care pot include cataractă, glaucom sau boli rare ca, de exemplu corioretinopatia seroasă centrală (CRSC), care s-au raportat după administrarea sistemică și locală de glucocorticoizi.

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Se estimează că tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, inclusiv ketoconazol și medicamente care conțin cobicistat, mărește riscul de reacții adverse sistemice atribuite budesonidei. Asocierea trebuie evitată cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice ale glucocorticoizilor. Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul dintre tratamente trebuie să fie cât mai lung și ar putea fi luată în considerare și reducerea dozei de budesonidă la 8 mg pe zi (vezi pct. 4.5).

După ingestia de suc de grepfrut în cantitate mare (care inhibă activitatea CYP3A4 predominant în mucoasa intestinală), expunerea sistemică la budesonidă după administrare orală a crescut de aproximativ două ori. Ca și alte medicamente metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, trebuie evitată ingestia regulată de grepfrut sau sucul acestuia în asociere cu administrarea de Kinpeygo (alte sucuri, ca sucul de portocale sau sucul de mere, nu inhibă CYP3A4). Vezi și pct. 4.5.

Testul de stimulare cu ACTH

Deoarece funcția suprarenală poate fi suprimată, un test de stimulare cu ACTH pentru diagnosticarea insuficienței hipofizare ar putea prezenta rezultate false (valori mici).

Zaharoză

Pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente/substanțe inhibitoare de CYP3A4

Budesonida este metabolizată prin intermediul CYP3A4. Inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot mări concentrațiile plasmatice de budesonidă. Administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, sau consumul de suc de grepfrut a dus la o creștere de 6,5 ori și, respectiv, de 2 ori a biodisponibilității budesonidei, comparativ cu budesonida administrată în monoterapie.

Astfel, sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic cu inhibitori puternici ai CYP3A, de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, eritromicină, ciclosporină și suc de grepfrut, și pot mări concentrațiile sistemice de budesonidă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Medicamente/substanțe care induc CYP3A4

Tratamentul concomitent cu inductori ai CYP3A4, cum ar fi carbamazepina, poate reduce expunerea sistemică a budesonidei.

Medicamente/substanțe metabolizate de CYP3A4

Având în vedere afinitatea sa mică pentru CYP3A4 și P-gp, precum și formularea, caracteristicile farmacocinetice (PK) și expunerea sistemică mică, este puțin probabil ca Kinpeygo să afecteze expunerea sistemică a altor medicamente.

Contraceptive orale

Contraceptivele orale care conțin etinilestradiol, metabolizate tot prin CYP3A4, nu afectează farmacocinetica budesonidei.

Inhibitori ai pompei de protoni

Farmacocinetica budesonidei nu a fost evaluată în asociere cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP). Într-un studiu care a evaluat pH-ul gastric și duodenal la voluntari sănătoși după administrarea repetată cu IPP omeprazol 40 mg o dată pe zi, pH-ul gastric și duodenal nu a depășit pH-ul necesar pentru dezintegrarea Kinpeygo. Dincolo de duoden, este puțin probabil ca IPP-urile, de exemplu omeprazolul, să afecteze pH-ul.

Alte interacțiuni de avut în vedere

Tratamentul cu budesonidă poate scădea potasiul seric, ceea ce trebuie avut în vedere când Kinpeygo este administrat concomitent cu un medicament ale cărui efecte farmacologice pot fi potențate de un valorile scăzute ale potasiului seric, cum sunt glucozidele cardiace, sau când este administrat concomitent cu diuretice care reduc potasiul seric.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care există motive imperioase pentru tratamentul cu Kinpeygo. Există doar câteva date privind efectele asupra sarcinii după administrarea orală de budesonidă la om. Deși datele privind utilizarea budesonidei administrate pe cale inhalatorie la un număr mare de sarcini expuse nu indică nicio reacție adversă, este de așteptat că concentrația plasmatică maximă de budesonidă va fi mai mare în asociere cu tratamentul cu Kinpeygo comparativ cu budesonida administrată pe cale inhalatorie. La animalele gestante s-a demonstrat că budesonida, ca și alți glucocorticoizi, provoacă anomalii ale dezvoltării fetale (vezi pct. 5.3). Relevanța acestui fapt pentru om nu a fost stabilită.

Prin urmare, Kinpeygo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu budesonidă. Beneficiile estimate pentru femeia gravidă trebuie puse în balanță cu potențialul risc pentru făt.

S-a constatat că budesonida traversează bariera placentară. Relevanța acestei observații la om nu a fost stabilită.

Hipoadrenalismul poate apărea la nou-născuții expuși la glucocorticoizi in utero; a se urmări cu atenție nou-născuții pentru semne și simptome de hipoadrenalism.

Alăptarea

Budesonida este excretată în laptele matern.

Nu au fost efectuate studii privind alăptarea în cazul budesonidei administrate pe cale orală, inclusiv Kinpeygo, și nu sunt disponibile informații privind efectele medicamentului asupra sugarului alăptat sau efectele medicamentului asupra producției de lapte. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat la sân.

Dacă Kinpeygo este administrat când mama alăptează, trebuie luată o decizie privind oprirea alăptării sau oprirea/abținerea de la tratamentul cu budesonidă, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date despre efectul budesonidei asupra fertilității la om. Nu au existat efecte asupra fertilității la șobolani după tratamentul cu budesonidă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Kinpeygo asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Se preconizează că Kinpeygo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiul clinic de fază 3 Kinpeygo, cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament au fost acneea, raportată la aproximativ 10% din pacienți, edemul periferic, edemul facial, creșterea ponderală și creșterea numărului de globule albe în sânge, fiecare apărând la aproximativ 5% din pacienți; acestea au fost în principal de severitate ușoară sau moderată și reversibile, reflectând expunerea sistemică mică la budesonidă după administrarea orală.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament raportate în studiul clinic pivot de fază 3 și din datele post-autorizare cu Kinpeygo sunt prezentate în tabelul 1.

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în funcție de următoarea frecvență: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$).

Tabelul 1: Reacții adverse la medicament în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului vascular și limfatic	Frecvente	Număr crescut de globule albe în sânge
	Frecvente	Număr crescut de neutrofile
Tulburări endocrine	Frecvente	Caracteristici cushingoide
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipokaliemie
	Frecvente	Diabet zaharat*
Tulburări oculare	Rare	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dispepsie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Reacții cutanate (acnee, dermatită)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edem periferic
	Frecvente	Edem facial
		Creștere ponderală

* Toți pacienții cu debut nou de diabet zaharat diagnosticat în timpul sau după tratamentul cu Kinpeygo au avut niveluri de FBG și HbA1c înainte de începerea tratamentului care indicau pre-diabet ($HbA1c \geq 5,7\%$ sau $FBG \geq 100$ mg/dL).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Efecte de clasă potențiale

Pot apărea reacții adverse tipice glucocorticoizilor sistemici (de exemplu, caracteristici cushingoide, tensiune arterială crescută, risc crescut de infecție, vindecare întârziată a plăgilor, toleranță redusă la glucoză, retenție de sodiu cu formare de edeme, slăbiciune musculară, osteoporoză, glaucom, tulburări psihice, ulcer peptic, risc mărit de tromboză). Aceste reacții adverse la medicament depind de doză, de durata tratamentului, de administrarea concomitentă și anterioară de glucocorticoizi și de sensibilitatea individuală. Nu toate aceste reacții adverse au fost observate în programul de studii clinice cu Kinpeygo.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Raportările de toxicitate acută sau deces în urma supradozajului de glucocorticoizi sunt rare. Supradozajul acut, chiar și în doze excesive, nu se preconizează că duce la consecințe semnificative clinic. În caz de supradozaj acut, nu este disponibil un antidot specific. Tratamentul constă în terapie de susținere și simptomatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antidiareice, medicamente antiinflamatoare /antibiotice intestinale, glucocorticoizi cu acțiune locală, codul ATC: A07EA06

Mecanism de acțiune

Acțiunea avută în vedere de Kinpeygo este suprimarea celulelor B mucoase, localizate în plăcile Peyer din ileon, unde se produc majoritatea anticorpilor IgA1 cu deficit de galactoză (Gd-IgA1). Inhibarea proliferării și diferențierii acestora în celule plasmactice, se preconizează că reduce apariția anticorpilor Gd-IgA1 și, prin urmare, formarea de complexe imune în circulația sistemică, prevenind astfel efectele din aval ale depunerii glomerulare mezangiale de complexe imune care conțin Gd-IgA1, manifestându-se ca glomerulonefrită și pierderea funcției renale.

Efecte farmacodinamice

Kinpeygo este o formulare de budesonidă sub formă de capsule cu eliberare modificată, pentru administrare orală, care combină o dezintegrare întârziată a capsulei cu o eliberare prelungită a substanței active de budesonidă în ileon. Prin direcționarea eliberării de budesonidă către ileon, unde se află o densitate mare de plăci Peyer, se anticipează un efect farmacologic local.

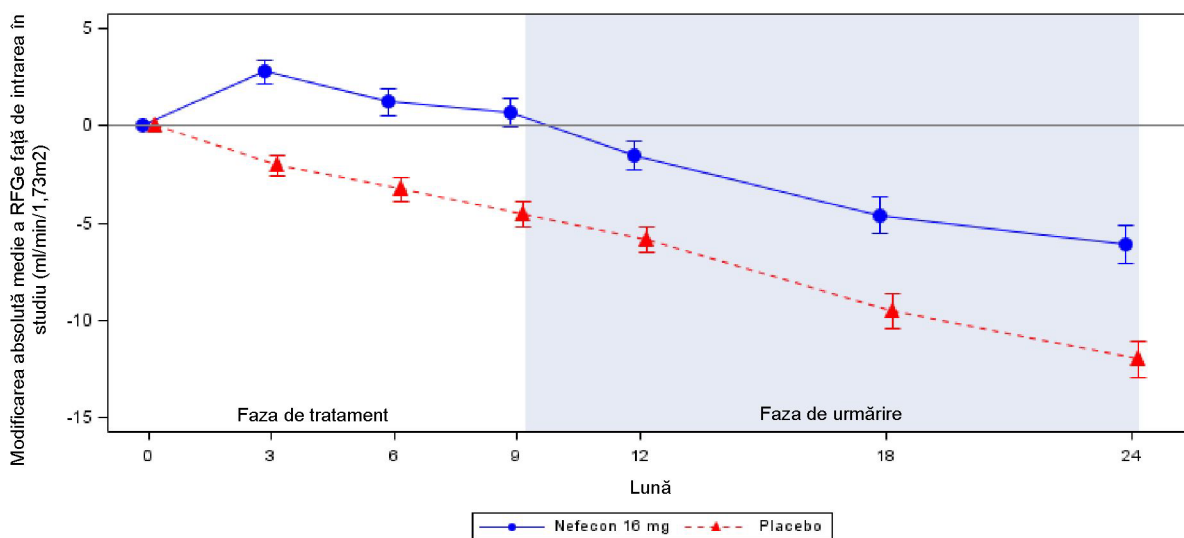
Eficacitatea clinică

Nefropatie IgA primară

Eficacitatea Kinpeygo a fost evaluată în 2 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu IgAN primară, cărora li s-a administrat doza optimizată (doza maximă permisă sau doza maximă tolerată) de tratament cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (SRA) drept îngrijire standard (SOC). Efectul Kinpeygo asupra funcției renale scade în funcție de rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) și a reducerii proteinuriei pe baza raportului proteină-creatinină urinară (RUAC) a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, multicentric de fază 3 la pacienții cu IgAN dovedit prin biopsie. 364 de pacienți din cadrul Setului complet de analiză au fost randomizați în raport de 1:1 fie la tratament cu Kinpeygo 16 mg o dată pe zi, fie placebo sau au fost tratați timp de 9 luni urmată de o fază de reducere treptată de 2 săptămâni cu 8 mg și urmărire observațională timp de 15 luni.

Analiza finală a studiului a demonstrat că pentru o perioadă de peste 2 ani, un regim de tratament de 9 luni cu Kinpeygo (Nefecon) 16 mg/zi a redus pierderea funcției renale la 2 ani la pacienții cu IgAN primară într-o manieră semnificativă statistic. Beneficiul RFG_e interpretat până la sfârșitul celor 9 luni de tratament s-a menținut în timpul celor 15 luni de urmărire observațională.

Figura 1: Modificarea medie absolută a FRGe de la intrarea în studiu în cadrul studiului de fază 3 NeflgArd



Diferența de efect al tratamentului asupra eRFG la 2 ani a fost de 6,00 ml/min/1,73 m² folosind analiza MMRM fără ipoteze de date lipsă explicite (ipoteza MAR) și a fost semnificativ statistic. Modificarea față de valoarea inițială a RFG_e la 24 de luni a fost -7,50 ml/min/1,73 m² în grupul cu Kinpeygo comparativ cu -13,50 ml/min/1,73 m², în grupul cu placebo; a existat un beneficiu al tratamentului cu 6,00 ml/min/1,73 m² (ÎI 95%: 2,76 până la 10,08) cu Kinpeygo în comparație cu placebo (Tabelul 2).

O analiză suplimentară a pantei totale a RFG_e timp de 2 ani folosind o metodă de analiză a efectelor mixte cu divizație liniară pentru a cuantifica fazele acute (valoarea inițială până la 3 ani) și cronice (de la 3 luni în sus) a estimat un beneficiu global al tratamentului de 2,62 ml/min/1,73 m² pe an (ÎI 95% 1,23 până la 4,00) în favoarea Kinpeygo (Tabelul 2).

Tabelul 2: Analiza RFG_e la 24 de luni în cadrul studiului de fază 3 NeflgArd

RFGe (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) ^a	Kinpeygo 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Modificare medie față de valoarea inițială (ml/min/1,73 m²) la 24 de luni (15 luni după încheierea tratamentului cu Kinpeygo) ^b	-7,50	-13,50
<i>Kinpeygo 16 mg versus Placebo: (Î 95%);</i> Modificare față de valoarea inițială a RFGe la 24 de luni (ml/min/1,73 m ²) ^b Panta RFGe total la 2 ani (ml/min/1,73 m ² pe an) ^c	6,00 (2,76 la 10,08) 2,62 (1,23 la 4,00)	

a Inclusiv toate datele RFGe observate înregistrate după utilizarea de medicamente interzise.

b Raportul cele mai mici medii pătratice ajustate a RFGe față de valoarea inițială analizat folosind analiza unui model de măsuri mixte repetate. Media modificărilor extrasă direct din analiza efectuată pe scală logaritmică.

c Modelul liiar cu efecte mixte în care RFGe a fost modelat simultan și separat în fazele acute (valoarea inițială până la 3 luni) și cronice (de la 3 luni în sus) și apoi combinate pentru a estima panta totală generală. Datele care nu au fost transformate logaritmic și inclusiv toate datele RFGe observate indiferent de utilizarea de medicamente interzise sau inițierea dializei sau efectuarea unui transplant renal.

ÎÎ: interval de încredere; RFGe (CKD-EPI): rată de filtrare glomerulară estimată pe baza calculului grupului de colaborare în epidemiologie a bolii renale cronice

Efectul tratamentului asupra RFGe la 2 ani a fost consecvent în cadrul tuturor subgrupurilor cheie, inclusiv caracteristicile demografice cheie (cum ar fi vârsta, sexul, rasa) și boala la intrarea în studiu (cum ar fi proteinuria inițială).

Durata până la o reducere de 30% confirmată a RFGe sau boala renală în stadiu terminal (definită ca deces din cauze renale, transplant renal, dializă sau RFGe susținut >15 ml/min/1,73 m²) a fost întârziată la pacienții cărora li s-a administrat Kinpeygo comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (RR 0,45: Î 95% 0, 26 până la 0,75). Proporția de pacienți cu un eveniment confirmat într-o perioadă de studiu de 2 ani a fost de 11,5% în grupul cu Kinpeygo față de 21,4% pacienți în grupul cu placebo.

Analiza finală a efectului tratamentului asupra proteinuriei la 2 ani a fost consecventă cu datele observate la sfârșitul regimului de 9 luni de tratament cu Kinpeygo. Cu toate acestea, în brațul cu tratament cu Kinpeygo proteinuria a crescut după o reducere de vârf observată la 12 luni (Tabelul 3). Efectul tratamentului asupra RUAC la 9 luni a fost extrem de consecvent în rândul subgrupurilor, inclusiv caracteristicile demografice (cum ar fi vârsta, sexul, rasa) și boala inițială (cum ar fi proteinuria inițială). A fost observat un model similar consecvent pentru RUAC în rândul subgrupurilor la 2 ani.

Tabelul 3: Reducerea proteinuriei la 9, 12 și 24 de luni și valorile medii în decurs de 12 până la 24 de luni în cadrul studiului de fază 3 NeflgArd

Reducere procentuală față de valorile inițiale a RUAC g/g ^{a, b}	Kinpeygo 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
La 9 luni ^c	34%	5%
La 12 luni (3 luni după încheierea tratamentului cu Kinpeygo)	51%	3%
La 24 de luni (la 15 luni după încheierea tratamentului cu Kinpeygo)	31%	1%
<i>Kinpeygo 16 mg versus placebo: Reducerea procentuală medie a RUAC în decurs de 12 până la 24 luni comparativ cu valoarea inițială ^d (Î 95%)</i>	41% (32% până la 49%)	

a Exclusiv date RUAC înregistrate după utilizarea medicației interzise.

- b Raportul celor mai mici medii pătratice ale RUAC față de valorile inițiale s-a bazat pe un model cu măsuri repetate longitudinal.
 - c Reducerea procentuală a RUAC a fost anterior evaluată la primii 199 de pacienți randomizați ($p=0,0003$). Analiza finală la toți cei 364 de pacienți a confirmat o reducere de 30% a RUAC la 9 luni cu Kinpeygo comparativ cu placebo (ÎI 95% 20% până la 39%).
 - d Reducerea procentuală medie a RUAC în timpul urmăririi (în decurs de 12 până la 24 luni) pe baza unui model de măsuri repetate longitudinal.
- ÎI: interval de încredere; RUAC: raport în urină a proteinelor-creatininei.

Un studiu de susținere de fază 2b cu un design similar de studiu a fost efectuat la un număr total de 153 de pacienți randomizați cărora li s-a administrat Kinpeygo 16 mg, Kinpeygo 8 mg sau placebo, o dată pe zi, timp de 9 luni urmat de o fază de reducere treptată de 2 săptămâni și o perioadă de urmărire observațională de 3 luni, în timp s-a continuat tratamentul cu inhibitori RAS.

Obiectivul principal a fost atins într-o analiză intermediară care a comparat Kinpeygo cu placebo și a indicat o reducere semnificativă statistic a RUAC la 9 luni pentru grupele cu doze combinate de Kinpeygo 16 mg/zi și 8 mg/zi, față de placebo ($p=0,0066$).

Utilizând aceeași metodologie statistică ca și în studiul de fază 3, s-a demonstrat o reducere semnificativă statistic de 26% a criteriului principal de evaluare a RUAC la 9 luni pentru doza de 16 mg de Kinpeygo față de placebo ($p = 0,0100$) și o reducere de 29% la 12 luni ($p = 0,0027$).

Diferența în RFCE CKD-EPI (creatininemie) pentru doza de 16 mg de Kinpeygo față de placebo a fost de 3,57 ml/min/1,73 m² la 9 luni ($p=0,0271$), și de 4,46 ml/min/1,73 m² la 12 luni ($p=0,0256$). Îmbunătățirea la nivelul pantei RFG_e la 1 an a fost estimată la 5,69 ml/min/1,73 m² pe an cu Kinpeygo 16 mg o dată pe zi comparativ cu placebo ($p=0,0007$).

Copii și adolescenți

Kinpeygo nu a fost studiat la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Formularea Kinpeygo este concepută să elibereze budesonida la nivel topic în ileon. Absorbția orală a budesonidei pare să fie completă și rapidă, iar biodisponibilitatea sistemică, datorată metabolizării mari la primul pasaj, este mică (aproximativ 10 %).

În urma administrării pe cale orală, unice de Kinpeygo 16 mg la subiecții sănătoși, media geometrică a C_{max} a variat între 3,2 și 4,4 ng/ml, iar $ASC_{(0-24)}$ a variat între 24,1 și 24,8 ng/ml×h.

Nu s-a observat niciun efect al alimentelor relevant clinic asupra expunerii sistemice globale la budesonidei atunci când s-a consumat o masă cu conținut moderat sau mare de grăsimi la 1 oră după administrarea dozei.

Distribuție

Budesonida se distribuie rapid și pe scară largă în țesuturi și organe. Aproximativ 85-90 % din budesonidă se leagă de proteinele plasmatică din sânge în intervalul de concentrație de la 1 la 100 nmol/l. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de 3 până la 4 l/kg.

Metabolizare

Budesonida este metabolizată rapid de ficat (și, în mai mică măsură, de intestin), în principal prin căi oxidative prin CYP3A4, în doi metaboliți principali, 16 α -hidroxiprednisolon și 6 β -hidroxibudesonidă, care au mai puțin de 1 % din afinitatea pentru receptorii glucocorticoizi și activitatea anti-inflamatorie a budesonidei.

Metabolizarea budesonidei este de 2 până la 5 ori mai rapidă decât cea a hidroclonazepamului și de 8 până la 15 ori mai rapidă decât cea a prednisolonului.

Eliminare

Budesonida are o rată mare a clearance-ului, de aproximativ 72 până la 80 l/h, care se apropie de fluxul sanguin hepatic estimat, și, în consecință, sugerează că budesonida este un medicament cu clearance hepatic mare.

T_{1/2} pentru budesonidă după administrarea dozei de Kinpeygo a variat între 5 și 6,8 ore în studiile la voluntari sănătoși.

Budesonida se excretă în urină și fecale sub formă de metaboliți. Metaboliții principali, inclusiv 16 α -hidroxiprednisolonul și 6 β -hidroxibudesonida, se excretă în principal pe cale renală, intacti sau sub forme conjugate. Nu s-a detectat budesonidă nemodificată în urină.

Insuficiență hepatică

Budesonida este metabolizată predominant prin biotransformare hepatică.

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), disponibilitatea sistemică a budesonidei administrate pe cale orală a fost de 3,5 ori mai mare (27 %) în comparație cu voluntarii sănătoși (disponibilitate sistemică 7,4 %); nu a existat o creștere relevantă clinic a disponibilității sistemice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Budesonida intactă nu este excretată pe cale renală. Principalii metaboliți ai budesonidei, care au o activitate neglijabilă a glucocorticoizilor, sunt în mare parte (60%) excretați în urină.

Copii și adolescenți

Kinpeygo nu a fost studiat la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța preclinică a budesonidei a fost documentată în studiile efectuate în timpul dezvoltării altor formulări ale acestui compus. Nu s-au efectuat studii preclinice pentru formularea Kinpeygo în sine.

Rezultatele studiilor de toxicitate acută, subacută și cronică arată că efectele sistemice ale budesonidei, de exemplu, scăderea creșterii în greutate corporală și atrofia țesuturilor limfoide și a cortexului suprarenal, sunt mai puțin severe sau similare cu cele observate după administrarea altor glucocorticoizi.

Budesonida, evaluată în șase sisteme de testare diferite, nu a prezentat niciun semn de efecte mutagene sau clastogene.

Incidența crescută a gliomelor cerebrale la șobolanii masculi dintr-un studiu de carcinogenitate nu a putut fi verificată într-un studiu repetat, în care incidența gliomelor nu a diferit între grupele cu tratament activ (budesonidă, prednisolon, triamcinolon acetamidă) și grupul de control.

Modificările hepatice (neoplasme hepatocelulare primare) constatate la șobolanii masculi din studiul inițial de carcinogenitate au fost observate din nou în studiul repetat cu budesonidă, precum și cu glucocorticoizii de referință. Aceste efecte sunt cel mai probabil legate de un efect de receptor și reprezintă astfel un efect de clasă la această specie.

Experiența clinică disponibilă arată că nu există indicii că budesonida sau alți glucocorticoizi ar induce gliome cerebrale sau neoplasme hepatocelulare primare la om.

Budesonida nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani. La animalele gestante, s-a demonstrat că budesonida, asemenea altor glucocorticoizi, cauzează moartea fătului și anomalii ale dezvoltării fetale (mărimi mai mici ale fătului, întârzierea creșterii intrauterine a fetoșilor și anomalii ale scheletului). Relevanța clinică la om a acestor constatări nu a fost stabilită (vezi secțiunea 4.6).

Toxicitatea budesonidei sub formă de capsule cu eliberare modificată cu accent pe tractul gastrointestinal a fost studiată pe maimuțe cynomolgus la doze de până la 5 mg/kg (de aproximativ 15 ori doza zilnică recomandată de Kinpeygo la om în funcție de doza per greutate corporală) după administrarea orală repetată timp de până la 6 luni. Nu s-au observat efecte la nivelul tractului gastrointestinal, nici din punct de vedere al patologiei macroscopice, nici din punct de vedere histopatologic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Sfere de zahăr (zahăr și amidon de porumb)
Hipromeloză
Macrogol
Acid citric monohidrat
Etilceluloză
Trigliceride cu lanț mediu
Acid oleic

Învelișul capsulei

Hipromeloză
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Copolimeri de acid metacrilic - metacrilat de metil
Talc

Dibutil sebacat

Cerneală de inscripționare

Șelac

Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C .

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din polietilenă de mare densitate (HDPE), prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă (PP) albă, cu sigiliu prin inducție.

Dimensiuni de ambalaj: 1 flacon care conține 28, 100, 120 de capsule cu eliberare modificată și un ambalaj multiplu care conține 360 (3 ambalaje a câte 120) capsule cu eliberare modificată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1657/001

EU/1/22/1657/002

EU/1/22/1657/003

EU/1/22/1657/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 iulie 2022

Data ultimei reînnoiri a autorizației : 17 iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Noord-Brabant
Țările de Jos

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Germany

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată
budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține budesonidă 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare modificată

28 de capsule cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi cu apă dimineța, cu o oră înainte de masă. A nu se deschide, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. DATA DE EXPIRARE

EXP

8. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C .

9. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

11. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1657/003

12. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

13. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**14. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kinpeygo 4 mg

15. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

16. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată
budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține budesonidă 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare modificată

100 de capsule cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi cu apă dimineța, cu o oră înainte de masă. A nu se deschide, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. DATA DE EXPIRARE

EXP

8. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C .

9. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

11. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1657/004

12. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

13. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

14. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kinpeygo 4 mg

15. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

16. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată
budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține budesonidă 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare modificată

120 de capsule cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi cu apă dimineța, cu o oră înainte de masă. A nu se deschide, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. DATA DE EXPIRARE

EXP

8. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C .

9. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

11. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1657/001

12. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

13. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**14. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kinpeygo 4 mg

15. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

16. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Eticheta de flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată
budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține budesonidă 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare modificată

28 de capsule cu eliberare modificată.
100 de capsule cu eliberare modificată.
120 de capsule cu eliberare modificată.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi cu apă dimineța, cu o oră înainte de masă. A nu se deschide, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. DATA DE EXPIRARE

EXP

8. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C .

9. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

11. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1657/001 120 capsule cu eliberare modificată
EU/1/22/1657/002 360 capsule cu eliberare modificată (3 ambalaje a câte 120)
EU/1/22/1657/003 28 capsule cu eliberare modificată
EU/1/22/1657/004 100 capsule cu eliberare modificată

12. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

13. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**14. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****15. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****16. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV AL FLACONULUI
(CU CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată
Budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține budesonidă 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare modificată

Ambalaj multiplu: 360 (3 ambalaje a 120) capsule cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi cu apă dimineața, cu o oră înainte de masă. A nu se deschide, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C .

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1657/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kinpeygo 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV AL FLACONULUI (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU ȘI FĂRĂ IDENTIFICATOR UNIC)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată
budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține budesonidă 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu eliberare modificată

120 capsule cu eliberare modificată
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți întregi cu apă dimineața, cu o oră înainte de masă. A nu se deschide, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C .

**10.. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1657/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCTIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMATII IN BRAILLE

Kinpeygo 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată budesonidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kinpeygo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kinpeygo
3. Cum să luați Kinpeygo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kinpeygo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kinpeygo și pentru ce se utilizează

Kinpeygo conține substanța activă budesonidă, un medicament corticosteroid care acționează în principal la nivel local în intestin pentru a reduce inflamația asociată cu nefropatia primară cu imunoglobulină A (IgA).

Kinpeygo se utilizează pentru a trata nefropatia primară IgA la adulți cu vârsta de 18 ani sau mai mult.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kinpeygo

Nu luați Kinpeygo:

- Dacă sunteți alergic la budesonidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți o pierdere a funcției ficatului pe care medicul dumneavoastră v-a spus că este „severă”.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Kinpeygo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă urmează să faceți o operație chirurgicală;
- dacă aveți probleme cu ficatul;
- dacă luați sau ați luat recent corticoizi;
- dacă ați avut recent o infecție;
- dacă aveți o infecție tuberculoasă activă sau latentă, infecții fungice, bacteriene, virale sistemice sau parazitare netratate sau herpes simplex ocular;
- dacă aveți tensiune arterială mare;
- dacă aveți diabet – sau o persoană din familia dumneavoastră a avut diabet;
- dacă aveți oase fragile (osteoporoză);
- dacă aveți ulcere gastrice;

- dacă aveți glaucom (presiune crescută în interiorul ochiului) sau cataractă – sau dacă cineva din familia dumneavoastră a avut glaucom (tensiune crescută în interiorul ochiului).

Dacă oricare din situațiile de mai sus se aplică pentru dumneavoastră, s-ar putea să aveți un risc mărit de reacții adverse. Medicul dumneavoastră va hotărî măsurile adecvate și dacă mai puteți continua să luați acest medicament.

Atenție la reacțiile adverse

Dacă aveți vederea încetoșată sau alte probleme de vedere, adresați-vă medicului dumneavoastră. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.

Varicelă sau rujeolă

Boli ca varicela și rujeola pot fi mai grave dacă luați acest medicament. Dacă nu ați avut încă aceste boli, țineți-vă departe de persoanele cu varicelă sau rujeolă în timp ce luați acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă credeți că v-ați infectat cu varicelă sau rujeolă în timp ce luați acest medicament.

Teste ale funcției suprarenale

Kinpeygo poate afecta rezultatele testelor funcției suprarenale (testul de stimulare a ACTH) dispuse de medicul dumneavoastră. Înainte să faceți analize, spuneți-le medicilor că luați Kinpeygo.

Copii și adolescenți

Kinpeygo este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu a fost studiată.

Kinpeygo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați alte medicamente. Acestea includ și medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante.

Acest lucru se datorează faptului că capsulele de Kinpeygo pot afecta modul în care acționează unele medicamente și unele medicamente pot avea un efect asupra capsulelor de Kinpeygo.

În special, informați-vă medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- Ketoconazol sau itraconazol – pentru tratarea infecțiilor cauzate de o ciupercă;
- Medicamente pentru HIV numite „inhibitori de protează” - de exemplu ritonavir, indinavir și saquinavir.
- Eritromicină – un antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor.
- Ciclosporină - utilizată pentru a suprima sistemul imunitar.
- Carbamazepină – pentru epilepsie și probleme cauzate de dureri la nivelul nervilor.
- Glicozide cardiace – de exemplu digoxina – medicamente utilizate în tratamentul afecțiunilor cardiace.
- Diuretice – pentru eliminarea excesului de lichid din organism.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Kinpeygo.

Kinpeygo cu alimente și băuturi

Nu mâncați grepfrut și nu beți suc de grepfrut cât timp luați Kinpeygo. Aceasta poate afecta modul în care acționează medicamentul.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați acest medicament în timpul sarcinii fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă alăptați, nu luați acest medicament decât dacă ați discutat cu medicul dumneavoastră. Budesonida trece în cantități mici în laptele matern. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să continuați tratamentul și să nu alăptați sau să opriți tratamentul în perioada în care alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează că Kinpeygo vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Kinpeygo conține zahăr

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Kinpeygo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum să luați

Doza recomandată de Kinpeygo este de 16 mg (**4 capsule** de Kinpeygo 4 mg) o dată pe zi.

A se lua dimineața, cu cel puțin 1 oră înainte de masă.

- A se înghiți întregi cu un pahar cu apă.
- A nu se deschide, zdrobi sau mesteca - deoarece acest lucru ar putea afecta eliberarea medicamentului. Capsulele au un înveliș special, pentru a se asigura că medicamentul este eliberat în zona corectă a intestinului dumneavoastră.

Atunci când tratamentul urmează să fie oprit, medicul dumneavoastră va reduce doza la 8 mg (2 capsule de Kinpeygo 4 mg) o dată pe zi în ultimele 2 săptămâni de tratament. Dacă medicul dumneavoastră consideră necesar, doza poate fi apoi redusă la 4 mg o dată pe zi (1 capsulă de Kinpeygo 4 mg) timp de încă 2 săptămâni.

Dacă luați mai mult Kinpeygo decât trebuie

Dacă luați mai mult Kinpeygo decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă ați luat mai mult decât trebuie o perioadă lungă de timp, pot să apară reacțiile adverse posibile enumerate la pct. 4.

Dacă uitați să luați Kinpeygo

Dacă uitați să luați o doză de Kinpeygo, așteptați și luați medicamentul în ziua următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Kinpeygo

Nu încetați să luați Kinpeygo fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați brusc să luați acest medicament, este posibil să vă îmbolnăviți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Informați medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse asociate cu acest medicament:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Erupții pe piele sau mâncărimi
- Acnee
- Reducerea nivelului de potasiu din sânge (hipokaliemie)

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Creșterea tensiunii arteriale
- Umflarea brațelor sau picioarelor – cum ar fi umflarea gleznelor
- Umflarea feței
- Caracteristici cushingoide, cum ar fi față rotunjită, creștere anormală a părului de pe corp și creștere în greutate
- Indigestii
- Crampe musculare
- Creștere în greutate
- Diabet zaharat
- Creștere a numărului de globule albe în sânge (detectată prin analize de sânge)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1 000)

- Vedere încețoșată

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kinpeygo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C .

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kinpeygo

- Substanța activă este budesonida. Fiecare capsulă cu eliberare modificată conține budesonidă 4 mg.

- Celelalte componente sunt:

Conținutul capsulei: Sfere de zahăr (zahăr și amidon de porumb), hipromeloză, macrogol, acid citric monohidrat, etilceluloză, trigliceride cu lanț mediu, acid oleic (vezi și pct. 2 „Kinpeygo conține zaharoză”).

Capsula: Hipromeloză, macrogol, dioxid de titan (E171), copolimeri de acid metacrilic și metacrilat de metil, talc, dibutil sebacat,
Cerneluri de imprimat: Șelac, oxid negru de fier (E172).

Cum arată Kinpeygo și conținutul ambalajului

Capsulele de Kinpeygo 4 mg cu eliberare modificată sunt capsule opace, de culoare albă, de 19 mm, inscripționate cu cerneală neagră cu „CAL10 4MG”.

Capsulele sunt furnizate într-un flacon din polietilenă albă de mare densitate (HDPE), prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă (PP) albă, cu sigiliu prin inducție. Acest medicament este disponibil în flacoane care conțin 28, 100, 120 de capsule cu eliberare modificată și în ambalaj multiplu de 360 de capsule cu eliberare modificată care include 3 flacoane, fiecare flacon conținând 120 de capsule cu eliberare modificată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

Fabricanții

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Noord-Brabant
Țările de Jos

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață :

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Deutschland

Nederland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
FARAN S.A.
Τηλ: +30 2106254175

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Acest prospect a fost revizuit în.

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice:

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru budesonidă (pentru produsele autorizate prin procedură centralizată cu indicație doar în nefropatia primară cu imunoglobulină A (IgA)), concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din studiile clinice privind hipokaliemia, o raportare spontană și ținând cont de un mecanism de acțiune posibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între budesonidă (pentru produsele autorizate prin procedură centralizată cu indicație doar în nefropatia primară cu imunoglobulină A (IgA)) și hipokaliemie reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru produsele care conțin budesonidă (pentru produsele autorizate prin procedură centralizată cu indicație doar în nefropatia primară cu imunoglobulină A (IgA)) trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru budesonidă (pentru produsele autorizate prin procedură centralizată cu indicație doar în nefropatia primară cu imunoglobulină A (IgA)) CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține / medicamentele care conțin budesonidă (pentru produsele autorizate prin procedură centralizată cu indicație doar în nefropatia primară cu imunoglobulină A (IgA)) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.