

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Kinpeygo® 4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 4 mg Budesonid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 230 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

19 mm weiß beschichtete, opake Kapseln mit dem Aufdruck „CAL10 4 MG“ in schwarzer Farbe.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Kinpeygo® ist zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) mit einer Proteinausscheidung im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (bzw. einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin von $\geq 0,8$ g/Gramm) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg einmal täglich morgens, mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit, über einen anfänglichen Zeitraum von 9 Monaten. Wenn die Behandlung abgesetzt werden soll, sollte die Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen auf 8 mg einmal täglich reduziert werden; die Dosis kann nach Ermessen des behandelnden Arztes für weitere 2 Wochen auf 4 mg einmal täglich reduziert werden.

Eine erneute Behandlung kann nach Ermessen des behandelnden Arztes in Erwägung gezogen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit nachfolgenden Behandlungszyklen mit Kinpeygo® sind nicht erwiesen.

Wenn der Patient die Einnahme von Kinpeygo® vergisst, sollte er Kinpeygo® am nächsten Tag morgens, wie gewohnt, einnehmen. Der Patient sollte nicht die doppelte Tagesdosis einnehmen, um eine versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Kinpeygo® bei älteren Patienten vor. Aufgrund der verfügbaren klinischen Daten ist jedoch zu erwarten, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Kinpeygo® der von anderen untersuchten Altersgruppen ähnlich sind.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kinpeygo®-Kapseln bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Kinpeygo® ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse

C) kontraindiziert. Siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2.

Nierenfunktionsstörung

Es ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Budesonid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kinpeygo®-Kapseln bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Kinpeygo® ist zum Einnehmen. Die Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollten morgens, mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit, unzerkaut mit Wasser geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerdrückt oder zerkaut werden, da dies das Freisetzungsprofil beeinträchtigen könnte.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Hyperkortisolismus und Suppression der HPA-Achse

Bei der chronischen Anwendung von Glucocorticoiden können systemische Wirkungen wie Hyperkortisolismus und Suppression der HPA-Achse auftreten. Glucocorticoide können die Reaktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) auf Stress reduzieren. In Situationen, in denen Patienten einer Operation unterzogen werden oder anderen Stresssituationen ausgesetzt sind, wird eine Supplementierung durch ein systemisches Glucocorticoid empfohlen.

Da Kinpeygo® ein Glucocorticoid enthält, sollten die allgemeinen Warnhinweise zu Glucocorticoiden, wie unten angegeben, befolgt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B bzw. C) könnte aufgrund einer erhöhten systemischen Exposition gegenüber oralem Budesonid ein erhöhtes Risiko für Hyperkortisolismus und eine Suppression der HPA-Achse bestehen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollten auf erhöhte Anzeichen und/oder Symptome von Hyperkortisolismus überwacht werden.

Steroidentzugssymptome bei Patienten, die von systemischen Corticosteroiden umgestellt wurden

Patienten, die von einer Behandlung mit Glucocorticoiden mit hoher systemischer Verfügbarkeit auf Glucocorticoide mit geringerer systemischer Verfügbarkeit, wie z.B. Budesonid, umgestellt werden, sollten überwacht werden, da sich Symptome entwickeln können, die auf das Absetzen einer Steroidtherapie zurückzuführen sind, einschließlich Symptome einer akuten Sup-

pression der HPA-Achse oder einer benignen intrakraniellen Hypertonie. Bei diesen Patienten kann eine Überwachung der adrenocorticalen Funktion erforderlich sein, und die Dosis der Glucocorticoid-Therapie mit hohen systemischen Wirkungen sollte mit Vorsicht reduziert werden.

Die Substitution systemischer Glucocorticoide durch Budesonid kann Allergien (z.B. Rhinitis und Ekzeme) zum Vorschein bringen, die zuvor durch das systemische Arzneimittel kontrolliert wurden.

Infektionen

Patienten, die Immunsuppressiva einnehmen, sind anfälliger für Infektionen als gesunde Personen. Windpocken und Masern zum Beispiel können bei anfälligen Patienten oder Patienten, die immunsuppressive Dosen von Glucocorticoiden erhalten, einen schwerwiegenden oder sogar tödlichen Verlauf haben. Bei Patienten, die diese Erkrankungen nicht hatten, ist besondere Vorsicht geboten, um eine Exposition zu vermeiden.

Es ist nicht bekannt, wie die Dosis, der Verabreichungsweg und die Dauer der Anwendung von Glucocorticoiden das Risiko beeinflussen, eine disseminierte Infektion zu entwickeln. Der Beitrag der zugrunde liegenden Erkrankung und/oder einer früheren Behandlung mit Glucocorticoiden zum Risiko ist ebenfalls nicht bekannt. Bei einer Exposition gegenüber Windpocken kann gegebenenfalls eine Therapie mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) oder gepooltem intravenösem Immunglobulin (IVIg) angezeigt sein. Bei einer Exposition gegenüber Masern kann eine Prophylaxe mit gepooltem intramuskulärem Immunglobulin (IG) angezeigt sein. (Siehe Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für VZIG und IG.) Bei Auftreten von Windpocken kann eine Behandlung mit antiviralen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden.

Glucocorticoide sollten, wenn überhaupt, mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die an einer aktiven oder latenten Tuberkuloseinfektion, unbehandelten Pilz-, Bakterien-, systemischen viralen oder parasitären Infektionen oder okulärem Herpes simplex leiden.

Vorsicht bei besonderen Erkrankungen

Patienten mit Infektionen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulkus, Glaukom oder Katarakten oder mit Diabetes oder Glaukom in der Familienanamnese oder mit einer anderen Erkrankung, bei der die Anwendung von Glucocorticoiden mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen einhergehen kann, sollten überwacht werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Glucocorticoiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Evaluierung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z.B. zentrale seröse Chorioretinopathie

(ZSCR), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Glucocorticoide gemeldet wurden.

Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich Ketoconazol und cobicistatthalter Arzneimittel, das Risiko systemischer Nebenwirkungen, die auf Budesonid zurückzuführen sind, erhöht. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Glucocorticoide. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen den Behandlungen so lang wie möglich sein, und es könnte auch eine Reduzierung der Budesonid-Dosis auf 8 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nach extensiver Einnahme von Grapefruit-saft (der die CYP3A4-Aktivität vor allem in der Darmschleimhaut hemmt) erhöhte sich die systemische Exposition gegenüber Budesonid nach oraler Verabreichung um etwa das Zweifache. Wie bei anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A4 verstoffwechselt werden, sollte im Zusammenhang mit der Anwendung von Kinpeygo® die regelmäßige Einnahme von Grapefruit oder Grapefruitsaft vermieden werden (andere Säfte wie Orangensaft oder Apfelsaft hemmen CYP3A4 nicht). Siehe auch Abschnitt 4.5.

ACTH-Stimulationstest

Da die Nebennierenfunktion unterdrückt werden kann, könnte ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose der Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse (niedrige Werte) zeigen.

Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen

Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel/Substanzen, die CYP3A4 hemmen

Budesonid wird von CYP3A4 verstoffwechselt. Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Plasmaspiegel von Budesonid erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol oder die Einnahme von Grapefruitsaft führte zu einem 6,5- bzw. 2-fachen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Budesonid im Vergleich zur alleinigen Gabe von Budesonid.

Daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Erythromycin, Cyclosporin und Grapefruitsaft zu erwarten und können die systemischen Budesonid-Konzentrationen erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Arzneimittel/Substanzen, die CYP3A4 induzieren

Die gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin kann die sys-

temische Exposition von Budesonid verringern.

Arzneimittel/Substanzen, die von CYP3A4 verstoffwechselt werden

Aufgrund seiner geringen Affinität zu CYP3A4 und P-gp sowie der Formulierung, der pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften und der geringen systemischen Exposition ist es unwahrscheinlich, dass Kinpeygo® die systemische Exposition anderer Arzneimittel beeinflusst.

Orale Empfängnisverhütungsmittel

Orale Empfängnisverhütungsmittel, die Ethinylestradiol enthalten und ebenfalls von CYP3A4 verstoffwechselt werden, haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Budesonid.

Protonenpumpenhemmer

Die Pharmakokinetik von Budesonid wurde nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern (PPI) untersucht. In einer Studie zur Bewertung des intragastrischen und intraduodenalen pH-Werts bei gesunden Probanden nach wiederholter Gabe von 40 mg PPI-Omeprazol einmal täglich überschritt der intragastrische und intraduodenale pH-Wert nicht den für die Auflösung von Kinpeygo® erforderlichen Wert. Über das Duodenum hinaus ist es unwahrscheinlich, dass PPI wie Omeprazol den pH-Wert beeinflussen.

Andere zu berücksichtigende Wechselwirkungen

Die Behandlung mit Budesonid kann den Kaliumspiegel im Serum senken. Dies sollte in Betracht gezogen werden, wenn Kinpeygo® gleichzeitig mit einem Arzneimittel angewendet wird, dessen pharmakologische Wirkungen durch einen niedrigen Kaliumspiegel im Serum verstärkt werden können, wie z.B. Herzglucoside, oder wenn es gleichzeitig mit Diuretika angewendet wird, die den Kaliumspiegel im Serum senken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, es liegen zwingende Gründe für eine Therapie mit Kinpeygo® vor. Es liegen nur wenige Daten über Schwangerschaftsergebnisse nach oraler Verabreichung von Budesonid beim Menschen vor. Obwohl die Daten zur Anwendung von inhaliertem Budesonid bei einer großen Anzahl exponierter Schwangerschaften auf keine Nebenwirkungen hinweisen, ist zu erwarten, dass die maximale Konzentration von Budesonid im Plasma im Zusammenhang mit der Therapie mit Kinpeygo® im Vergleich zu inhaliertem Budesonid höher ist. Bei trächtigen Tieren hat sich gezeigt, dass Budesonid, wie andere Glucocorticoide, zu Anomalien der fetalen Entwicklung führt (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Tatsache für den Menschen wurde nicht nachgewiesen.

Kinpeygo® sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Therapie mit Budesonid. Der erwartete Nutzen für die schwangere Frau

muss gegen das potenzielle Risiko für den Fötus abgewogen werden.

Es wurde beobachtet, dass Budesonid die Plazentaschranke passiert. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen wurde nicht nachgewiesen.

Bei Neugeborenen, die in utero Glucocorticoiden ausgesetzt sind, kann ein Hypoadrenalismus auftreten; Neugeborene sind sorgfältig auf Anzeichen und Symptome eines Hypoadrenalismus zu beobachten.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über.

Es wurden keine Studien mit oralem Budesonid, einschließlich Kinpeygo®, in der Stillzeit durchgeführt, und es liegen keine Informationen über die Wirkungen des Arzneimittels auf den gestillten Säugling oder die Wirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion vor. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Kinpeygo® bei stillenden Müttern angewendet wird, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Therapie mit Budesonid verzichtet werden soll/die Therapie mit Budesonid zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Budesonid auf die menschliche Fertilität vor. Nach der Behandlung mit Budesonid zeigten sich bei Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Kinpeygo® auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wird erwartet, dass Kinpeygo® keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der klinischen Phase-III-Studie mit Kinpeygo® waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Akne bei etwa 10% der Patienten, peripheres Ödem, Gesichtssödem, Gewichtszunahme und erhöhte Werte der weißen Blutkörperchen, die jeweils bei etwa 5% der Patienten auftraten; diese waren hauptsächlich von leichtem oder mittelschwerem Schweregrad und reversibel, was auf die geringe systemische Exposition gegenüber Budesonid nach oraler Anwendung zurückzuführen ist.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der zulassungsrelevanten klinischen Phase III-Studie mit Kinpeygo® berichtet wurden, und aus Daten nach der Markteinführung von Kinpeygo sind in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse

Systemorganklassifizierung gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Störungen des Blut- und des lymphatischen Systems	Häufig Häufig	Erhöhte Blutkörperchenzahl Erhöhte Neutrophilenzahl
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig Häufig	Hypokaliämie Cushing-Syndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Diabetes mellitus*
Augenerkrankungen	Selten	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautreaktionen (Akne, Dermatitis)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Häufig Häufig	Peripheres Ödem Gesichtsoedem Gewichtszunahme

* Alle Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes, der während oder nach der Behandlung mit Kinpeygo® diagnostiziert wurde, wiesen vor Beginn der Therapie FBG- und HbA1c-Spiegel auf, die auf Prädiabetes hindeuten (HbA1c $\geq 5,7\%$ bzw. FBG ≥ 100 mg/dl).

Die berichteten Nebenwirkungen sind entsprechend der folgenden Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Potenzielle Klasseneffekte

Es können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, die typisch für systemische Glucocorticoide sind (z.B. Symptome des Cushing-Syndroms, erhöhter Blutdruck, erhöhtes Infektionsrisiko, verzögerte Wundheilung, verringerte Glukosetoleranz, Natriumretention mit Ödembildung, Muskelschwäche, Osteoporose, Glaukom, psychische Erkrankungen, peptische Ulzera, erhöhtes Thromboserisiko). Diese Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis, der Behandlungsdauer, der gleichzeitigen und früheren Einnahme von Glucocorticoiden und der individuellen Empfindlichkeit. Nicht alle dieser Nebenwirkungen wurden im klinischen Studienprogramm von Kinpeygo® beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Keine Daten verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte über akute Toxizität oder Tod nach einer Überdosierung von Glucocorticoiden sind selten. Es ist nicht zu erwarten, dass eine akute Überdosierung, selbst bei übermäßigen Dosen, zu klinisch signifikanten Folgen führt. Im Falle einer akuten Überdosierung ist kein spezifisches Antidot verfügbar. Die Behandlung besteht aus einer unterstützenden und symptomatischen Therapie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antinfektiva, Corticosteroide mit lokaler Wirkung, ATC-Code: A07EA06

Wirkmechanismus

Die beabsichtigte Wirkung von Kinpeygo® besteht in der Suppression der B-Schleimhautzellen, die sich in den Peyer-Plaques im Ileum befinden, wo die Mehrzahl der Galaktose-defizienten IgA1-Antikörper (Gd-IgA1) produziert wird. Von der Hemmung ihrer Proliferation und Differenzierung zu Plasmazellen, wird erwartet, dass dadurch das Auftreten von Gd-IgA1-Antikörpern und folglich die Bildung von Immunkomplexen im systemischen Kreislauf vermindert wird, wodurch die nachgelagerten Wirkungen der Ablagerung von Gd-IgA1-haltigen Immunkomplexen im glomerulären Mesangium, die sich als Glomerulonephritis und Verlust der Nierenfunktion manifestieren, verhindert werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kinpeygo® ist eine orale Hartkapsel mit modifizierter Freisetzung von Budesonid, die eine verzögerte Kapselauflösung mit einer verlängerten Freisetzung des Wirkstoffs Budesonid im Ileum kombiniert. Da die Freisetzung von Budesonid auf das Ileum gelenkt wird, wo die Peyer-Plaques in hoher Dichte angesiedelt sind, ist eine lokale pharmakologische Wirkung zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit

Primäre IgA-Nephropathie

Die Wirksamkeit von Kinpeygo® wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit primärer IgAN untersucht, die eine optimierte Dosis (maximal zulässige Dosis oder maximal verträgliche Dosis) einer Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer-Therapie als Standardbehandlung (Standard of Care, SOC) erhielten. Die Wirkung von Kinpeygo® auf die Abnahme der Nierenfunktion auf der Grundlage der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und die Verringerung der Proteinurie auf der Grundlage des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses (UPCR) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie bei Patienten mit durch Biopsie nachgewiesener IgAN untersucht. 364 Patienten im vollständigen Analyseset wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Kinpeygo® 16 mg einmal täglich oder Placebo. Die Behandlung dauerte 9 Monate, gefolgt von einer 2-wöchigen Ausschleichphase mit 8 mg und einer 15-monatigen Nachbeobachtungsphase.

Die abschließende Analyse der Studie zeigte, dass eine 9-monatige Behandlung mit Kinpeygo® (Nefecon) 16 mg/Tag den Verlust der Nierenfunktion nach 2 Jahren bei Patienten mit primärer IgAN statistisch signifikant reduzierte. Der am Ende der 9-monatigen Behandlung erzielte Nutzen für die eGFR blieb während der 15-monatigen Nachbeobachtung erhalten (Abbildung 1 auf Seite 4).

Der eGFR-Behandlungseffekt nach 2 Jahren betrug 6,00 ml/min/1,73 m² unter Verwendung der MMRM-Analyse ohne explizite Annahmen über fehlende Daten (MAR-Annahme) und war statistisch signifikant. Die Veränderung der eGFR nach 24 Monaten gegenüber dem Ausgangswert betrug - 7,50 ml/min/1,73 m² in der Kinpeygo®-Gruppe im Vergleich zu - 13,50 ml/min/1,73 m² in der Placebo-Gruppe; es gab einen Behandlungsvorteil von 6,00 ml/min/1,73 m² (95%-KI: 2,76 bis 10,08) durch die Kinpeygo®-Behandlung im Vergleich zu Placebo (Tabelle 2 auf Seite 4).

Eine ergänzende Analyse der 2-Jahres-Gesamtsteigerung der eGFR unter Verwendung einer linearen Spline-Mixed-Effects-Analyse (Ausgangswert bis 3 Monate) und der chronischen (ab 3 Monate) Phase ergab einen Gesamtbehandlungsvorteil von 2,62 ml/min/1,73 m² pro Jahr (95%-KI 1,23 bis 4,00) zugunsten von Kinpeygo® (Tabelle 2 auf Seite 4).

Abbildung 1: Mittlere absolute Veränderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert in der Phase-III-Studie NefigArd

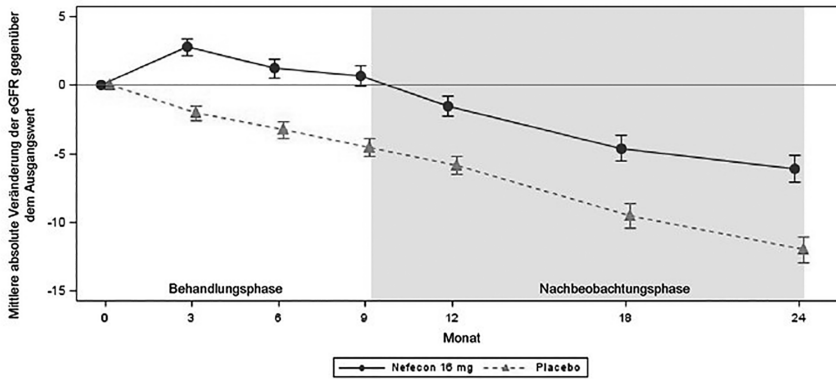


Tabelle 2: Analyse der eGFR nach 24 Monaten in der Phase-III-Studie NefigArd

eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) ^a	Kinpeygo® 16 mg (n = 182)	Placebo (n = 182)
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (ml/min/1,73 m²) nach 24 Monaten (15 Monate nach Ende der Behandlung mit Kinpeygo®) ^b	- 7,50	- 13,50
Kinpeygo® 16 mg vs. Placebo: (95%-KI) Veränderung der eGFR nach 24 Monaten gegenüber dem Ausgangswert (ml/min/1,73 m²) ^b 2-Jahres-Gesamtsteigung der eGFR (ml/min/1,73 m² pro Jahr) ^c	6,00 (2,76 bis 10,08) 2,62 (1,23 bis 4,00)	

^a Einschließlich aller beobachteten eGFR-Daten, die nach der Einnahme von verbotenen Medikamenten aufgezeichnet wurden.
^b Angepasstes mittleres geometrisches Verhältnis der kleinsten Quadrate der eGFR im Vergleich zum Ausgangswert, analysiert mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen. Mittlere Veränderungen direkt aus der Analyse abgeleitet, die auf einer logarithmischen Skala durchgeführt wurde.
^c Linear-Spline-Modell mit gemischten Effekten, bei dem die eGFR gleichzeitig und getrennt für die akute (Ausgangswert bis 3 Monate) und die chronische (ab 3 Monate) Phase modelliert und dann zur Schätzung der Gesamtsteigung kombiniert wurde. Daten nicht log-transformiert und einschließlich aller beobachteten eGFR-Daten, unabhängig von der Verwendung verbotener Medikamente oder dem Beginn der Dialyse oder einer Nierentransplantation.
 KI: Konfidenzintervall; eGFR (CKD-EPI): geschätzte glomeruläre Filtrationsrate basierend auf der Berechnung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Der 2-Jahres-eGFR-Behandlungseffekt war über alle wichtigen Untergruppen hinweg konsistent, einschließlich der wichtigsten demografischen Merkmale (wie Alter, Geschlecht, Ethnie) und der Ausgangskrankheit (wie z.B. die Ausgangs-Proteinurie).

Die Zeit bis zu einer bestätigten 30 %igen Verringerung der eGFR oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (definiert als nierenbedingter Tod, Nierentransplantation, Dialyse oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) war bei Patienten, die Kinpeygo® erhielten, im Vergleich zu denen, die Placebo erhielten, verzögert (HR 0,45; 95%-KI 0,26 bis 0,75). Der Anteil der Patienten mit einem bestätigten Ereignis während des 2-Jahres-Studienzeitraums betrug 11,5% in der Kinpeygo®-Gruppe gegenüber 21,4% der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Die endgültige Analyse des Behandlungseffekts auf die Proteinurie nach 2 Jahren stimmte mit den Ergebnissen überein, die am Ende der 9-monatigen Behandlung mit Kinpeygo® beobachtet wurden. In der Kinpeygo®-Behandlungsgruppe stieg die Proteinurie jedoch nach einer Spitzenreduktion nach 12 Monaten wieder an (Tabelle 3 auf

Seite 5). Der UPCR-Behandlungseffekt nach 9 Monaten war über alle Untergruppen hinweg sehr konsistent, einschließlich der wichtigsten demografischen Merkmale (wie Alter, Geschlecht, Ethnie) und der Ausgangskrankheit (wie die Ausgangsproteinurie). Ein ähnlich konsistentes Muster in der UPCR über die Untergruppen hinweg wurde nach 2 Jahren beobachtet.

Eine unterstützende Phase-IIb-Studie mit einem ähnlichen Studiendesign wurde bei insgesamt 153 randomisierten Patienten durchgeführt, die einmal täglich 9 Monate lang Kinpeygo® 16 mg, Kinpeygo® 8 mg oder Placebo erhielten und gleichzeitig weiterhin eine RAS-Inhibitor-Therapie erhielten, gefolgt von einer 2-wöchigen Ausschleichphase und einer 3-monatigen Nachbeobachtung.

Das primäre Ziel wurde bei einer Zwischenanalyse erreicht, bei der Kinpeygo® mit Placebo verglichen wurde, und zeigte in der kombinierten Kinpeygo®-Dosisgruppe mit 16 mg/Tag und 8 mg/Tag eine statistisch signifikante Verringerung der UPCR nach 9 Monaten im Vergleich zu Placebo (p = 0,0066).

Unter Verwendung derselben statistischen Methodik wie in der Phase-III-Studie wurde eine statistisch signifikante 26-prozentige Reduktion des primären Endpunktes UPCR nach 9 Monaten bei der 16-mg-Dosis von Kinpeygo® im Vergleich zu Placebo (p = 0,0100) und eine 29-prozentige Reduktion nach 12 Monaten (p = 0,0027) gezeigt.

Der Unterschied bei der eGFR nach der CKD-EPI-Formel (Serumkreatinin) für die 16-mg-Dosis Kinpeygo® im Vergleich zu Placebo betrug 3,57 ml/min/1,73 m² nach 9 Monaten (p = 0,0271) und 4,46 ml/min/1,73 m² nach 12 Monaten (p = 0,0256). Die Verbesserung der einjährigen eGFR-Steigung wurde bei Kinpeygo® 16 mg einmal täglich auf 5,69 ml/min/1,73 m² pro Jahr im Vergleich zu Placebo geschätzt (p = 0,0007).

Kinder und Jugendliche

Kinpeygo® wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Kinpeygo®-Formulierung ist so konzipiert, dass Budesonid topisch im Ileum verabreicht wird. Die orale Resorption von Budesonid scheint vollständig und rasch zu sein, während die systemische Bioverfügbarkeit aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus gering ist (ca. 10%).

Nach oraler Einzelgabe von Kinpeygo® 16 mg an gesunde Probanden lag das geometrische Mittel der C_{max} zwischen 3,2 und 4,4 ng/ml, und die AUC₍₀₋₂₄₎ lag zwischen 24,1 und 24,8 ng/ml x h.

Es wurde kein klinisch relevanter Einfluss von Nahrung auf die systemische Gesamtexposition von Budesonid beobachtet, wenn eine mäßig fetthaltige oder fettreiche Mahlzeit 1 Stunde nach der Einnahme gegessen wurde.

Verteilung

Budesonid wird rasch und in großem Umfang in Gewebe und Organe verteilt. Ungefähr 85% bis 90% von Budesonid binden über einen Konzentrationsbereich von 1 nmol/l bis 100 nmol/l an Plasmaproteine im Blut. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 3 bis 4 l/kg.

Biotransformation

Budesonid wird rasch von der Leber (und in geringerem Maße auch vom Darm) metabolisiert, und zwar hauptsächlich über CYP3A4 durch oxidative Wege zu zwei Hauptmetaboliten, 16α-Hydroxyprednisolon und 6β-Hydroxybudesonid, die weniger als 1% der Affinität für den Glucocorticoid-Rezeptor und der entzündungshemmenden Aktivität von Budesonid aufweisen.

Der Metabolismus von Budesonid ist 2- bis 5-fach schneller als der von Hydrocortison und 8- bis 15-fach schneller als der von Prednisolon.

Elimination

Budesonid weist eine hohe Clearance-Rate von etwa 72 bis 80 l/h auf, die dem geschätzten Leberblutfluss ähnlich ist, was nahelegt, dass Budesonid ein Arzneimittel mit hoher hepatischer Clearance ist.

Tabelle 3: Verringerung der Proteinurie nach 9, 12 und 24 Monaten und im Durchschnitt über 12 bis 24 Monate in der Phase-III-Studie NeflgArD

Prozentuale Reduzierung der UPCR g/g gegenüber dem Ausgangswert ^{a,b}	Kinpeygo® 16 mg (n = 182)	Placebo (n = 182)
Nach 9 Monaten ^c	34%	5%
Nach 12 Monaten (3 Monate nach Ende der Kinpeygo®-Behandlung)	51%	3%
Nach 24 Monaten (15 Monate nach Ende der Kinpeygo®-Behandlung)	31%	1%
Kinpeygo® 16 mg versus Placebo: Durchschnittliche prozentuale Reduktion der UPCR über 12 bis 24 Monate im Vergleich zum Ausgangswert ^d (95%-KI)	41% (32% bis 49%)	

- ^a Ohne UPCR-Daten, die nach der Einnahme von verbotenen Medikamenten aufgezeichnet wurden.
- ^b Die bereinigten geometrischen kleinsten Quadrate des mittleren Verhältnisses der UPCR im Vergleich zum Ausgangswert basieren auf einem longitudinalen Modell mit wiederholten Messungen.
- ^c Die prozentuale Verringerung der UPCR wurde zuvor bei den ersten 199 randomisierten Patienten ausgewertet (p = 0,0003). Die endgültige Analyse aller 364 Patienten bestätigte eine 30%ige Verringerung der UPCR nach 9 Monaten unter Kinpeygo® im Vergleich zu Placebo (95%-KI 20% bis 39%).
- ^d Durchschnittliche prozentuale Reduktion der UPCR während der Nachbeobachtung (über 12 bis 24 Monate) basierend auf einem longitudinalen Modell mit wiederholten Messungen. KI: Konfidenzintervall; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio.

T_{1/2} für Budesonid nach der Dosierung mit Kinpeygo® lag in Studien an gesunden Freiwilligen zwischen 5 und 6,8 Stunden.

Budesonid wird über den Urin und Stuhl in Form von Metaboliten ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten, darunter 16α-Hydroxyprednisolon und 6β-Hydroxybudesonid, werden hauptsächlich renal ausgeschieden, intakt oder in konjugierten Formen. Im Urin wurde kein unverändertes Budesonid nachgewiesen.

Leberfunktionsstörung

Budesonid wird überwiegend durch hepatische Biotransformation metabolisiert. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die systemische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Budesonid um das 3,5-Fache (27%) höher als bei gesunden Probanden (systemische Verfügbarkeit 7,4%); es gab keinen klinisch relevanten Anstieg der systemischen Verfügbarkeit bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Intaktes Budesonid wird nicht renal ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten von Budesonid, die eine vernachlässigbare Glucocorticoid-Aktivität aufweisen, werden größtenteils (60%) über den Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Kinpeygo® wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinische Sicherheit von Budesonid wurde in Studien während der Entwicklung anderer Formulierungen dieser Verbindung dokumentiert. Es wurden keine präklinischen Studien mit der Kinpeygo®-Formulierung selbst durchgeführt.

Ergebnisse aus Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität zeigen, dass die systemischen Wirkungen von Budesonid, z.B. verringerte Körpergewichtszunahme und Atrophie der lymphatischen Gewebe und der Nebennierenrinde, weniger schwerwiegend oder ähnlich denen sind, die nach Verabreichung anderer Glucocorticoide beobachtet werden.

Budesonid, das in sechs verschiedenen Testsystemen untersucht wurde, zeigte keine Anzeichen einer mutagenen oder klastogenen Wirkung.

Eine erhöhte Inzidenz von Hirngliomen bei männlichen Ratten in einer Karzinogenitätsstudie konnte in einer Wiederholungsstudie nicht nachgewiesen werden, in der sich die Inzidenz von Gliomen zwischen keiner der Gruppen unter aktiver Behandlung (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolonacetonid) und der Kontrollgruppe unterschied.

Leberveränderungen (primäre hepatozelluläre Neoplasmen), die in der ursprünglichen Karzinogenitätsstudie bei männlichen Ratten festgestellt wurden, wurden in der Wiederholungsstudie mit Budesonid sowie den Referenz-Glucocorticoiden erneut festgestellt. Diese Wirkungen stehen höchstwahrscheinlich mit einem Rezeptoreffekt in Zusammenhang und stellen somit einen Kluseneffekt bei dieser Spezies dar.

Die verfügbare klinische Erfahrung zeigt, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass Budesonid oder andere Glucocorticoide beim Menschen Hirngliome oder primäre hepatozelluläre Neoplasmen induzieren.

Budesonid hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten. Bei trächtigen Tieren wurde gezeigt, dass Budesonid, wie andere Glucocorticoide, den Tod des Fetus und Anomalien der fetalen Entwicklung (kleinere Wurfgröße, intrauterine Wachstumsverzögerung von Föten und Skelettanomalien) ver-

ursacht. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.6).

Die Toxizität von Budesonid-Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit Schwerpunkt auf dem Magen-Darm-Trakt wurde bei Cynomolgus-Affen in Dosen von bis zu 5 mg/kg (etwa das 15-Fache der empfohlenen Tagesdosis von Kinpeygo® beim Menschen auf Basis der Dosis pro Körpergewicht) nach wiederholter oraler Verabreichung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten untersucht. Im Magen-Darm-Trakt wurden weder bei der makroskopischen noch bei der histopathologischen Untersuchung Wirkungen beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

Kapselinhalt

- Zucker-Stärke-Pellets
- Hypromellose
- Macrogol
- Citronensäure-Monohydrat
- Ethylcellulose
- Mittelkettige Triglyceride
- Ölsäure

Kapselhülle

- Hypromellose
- Macrogol
- Titanioxid (E 171)
- Poly(methacrylsäure-co-methylmethacrylat)
- Talkum
- Dibutyldecandioat

Druckfarbe

- Schellack
- Eisen(II, III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem weißen kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) und einer Induktionsversiegelung. Packungsgrößen: 1 Flasche mit 28, 100, 120 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung und Mehrfachpackungen mit 360 (3 Packungen zu je 120) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

8. Zulassungsnummer

EU/1/22/1657/001
EU/1/22/1657/002
EU/1/22/1657/003
EU/1/22/1657/004

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Juli 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. Juni 2024

10. Stand der Information

September 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

**12. Örtliche Vertreter des
Zulassungsinhabers****Deutschland**

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: +49 61016030

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin