

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Royaldee 30 mikrogram depotkapsel, mjuk

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 30 mikrogram kalcifediol som kalcifediolmonohydrat.

Aktiv substans: kalcifediol.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje kapsel innehåller 18 mg sorbitol (E420) och 3,944 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, mjuk

Blå ovala mjuka kapslar, 11,7 mm gånger 6,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

RAYALDEE är indicerat för behandling av sekundär hyperparatyreoidism (SHPT) hos vuxna med kronisk njursjukdom (CKD) i stadium 3 eller 4 och låga vitamin D-nivåer eller vitamin D-brist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den initiala dosen av Royaldee är 30 mikrogram, administrerad oralt en gång dagligen vid sänggåendet, minst 2 timmar efter måltid.

Innan behandlingen påbörjas ska serumkalcium vara under 2,45 mmol/l och serumfosfat under 1,78 mmol/l (se avsnitt 4.4).

Dosen ska höjas till 60 mikrogram administrerad oralt vid sänggåendet, minst 2 timmar efter en måltid, efter cirka 3 månader om intakt PTH kvarstår över det önskade terapeutiska intervallet, individuellt anpassad per patient. Före titrering till den högre dosen ska serumkalcium vara under 2,45 mmol/l, serumfosfat ska vara under 1,78 mmol/l och serum-25-hydroxivitamin D ska vara under 162 nmol/l.

Vid underhållsbehandling med Royaldee ska serum-25-hydroxivitamin D-nivåer ligga mellan 75 och 250 nmol/l, intakt parathormon (PTH)-nivåer inom det önskade terapeutiska intervallet, serumkalcium inom det normala intervallet och serumfosfat under 1,78 mmol/l. Serumkalcium, serumfosfat, serum-25-hydroxivitamin D och nivåer av intakt PTH ska övervakas i minst 3 månader efter initiering av behandlingen eller dosjusteringen och därefter minst var sjätte till tolfte månad.

Behandlingen ska avbrytas vid onormalt låga nivåer av intakt PTH vid upprepade mätningar p.g.a. risken för adynamisk bensjukdom (se avsnitt 4.4), vid serumkalcium konsekvent över det normala intervallet för att minska riskerna som är förknippade med hyperkalcemi (se avsnitt 4.4) eller om serum-25-hydroxivitamin D konsekvent är över 250 nmol/l. Behandlingen ska startas på nytt med minskad dos efter att dessa laboratorievärden har normaliserats.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rayaldee för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Inga dosjusteringar krävs för äldre patienter. Av det totala antalet patienter i en fas-3, placebokontrollerad klinisk studie med Rayaldee var 63 % $\geq$ 65 år och 22 % var $\geq$ 75 år. Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt av Rayaldee observerades mellan patienter äldre än 65 år och yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för Rayaldee vid behandling av sekundär hyperparatyreoidism hos patienter i dialys med terminal njursjukdom har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Rayaldee är avsedd för oral användning.

Kapslarna ska sväljas hela.

Depotkapseln ska tas en gång dagligen vid sänggåendet, minst 2 timmar efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperkalcemi och hyperfosfatemi

Hyperkalcemi kan förekomma under behandling med Rayaldee (se avsnitt 4.2). Akut hyperkalcemi kan öka risken för hjärtarytmier och krampanfall. Kronisk hyperkalcemi kan leda till vaskulär förkalkning och förkalkning av annan mjukvävnad. Svår hyperkalcemi kan kräva akutvård.

Hyperkalcemi kan förvärras vid samtidig administrering av höga doser av kalciuminnehållande preparat, tiaziddiuretika eller andra D-vitaminföreningar. I dessa kliniska situationer kan det krävas mer frekvent serumkalciumövervakning och dosjustering av Rayaldee. Patienter med hyperkalcemi i anamnesen före initiering av behandling med Rayaldee ska övervakas oftare för eventuell hyperkalcemi under behandlingen. Vid CKD kan högt intag av kalcium samtidigt med D-vitaminföreningar leda till hyperkalciuri.

Patienter ska informeras om symtomen på förhöjt serumkalcium.

Ökat intag av fosfat samtidigt med D-vitaminföreningar kan leda till hyperfosfatemi.

Patienter med hyperfosfatemi i anamnesen före initiering av behandling med Rayaldee ska övervakas oftare för eventuell hyperfosfatemi under behandlingen.

Digitalistoxicitet

Hyperkalcemi av någon orsak, inklusive hyperkalcemi associerat med användning av Rayaldee, ökar risken för digitalistoxicitet (se avsnitt 4.5). Patienter som använder Rayaldee samtidigt med digitalisföreningar ska övervakas med avseende på ökning av serumkalcium och för tecken och symtom på digitalistoxicitet. Tätare kontroller krävs vid initiering eller dosjustering av Rayaldee (se avsnitt 4.5).

Adynamisk bensjukdom

Adynamisk bensjukdom med efterföljande ökad risk för frakturer kan utvecklas om nivåer av intakt PTH är överdrivet dämpade under längre tid. Nivåer av intakt PTH ska övervakas och dosen Rayaldee justeras om nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Doseringsrekommendationer är framtagna för vuxna patienter med kronisk njursjukdom som inte är i dialys. Ingen skillnad i effekt observerades mellan patienter med kronisk njursjukdom i stadium 3 eller i stadium 4 i undergruppsanalys. Säkerhetsutfallen var liknande i dessa undergrupper. Säkerhet och effekt av Rayaldee vid behandling av sekundär hyperparatyreoidism hos patienter med terminal njursjukdom i dialys har inte fastställts.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga.

Geriatrisk användning

Inga dosjusteringar krävs för äldre patienter. Av det totala antalet patienter i en fas-3, placebokontrollerad klinisk studie med Rayaldee var 63 % $\geq$ 65 år och 22 % var $\geq$ 75 år. Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt av Rayaldee observerades mellan patienter äldre än 65 år och yngre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga.

Drogmissbruk och beroende

Ej relevant.

Laboratorietester

Inga data finns tillgängliga.

Laboratorieavvikelser

Inga data finns tillgängliga.

Varning gällande hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller 18 mg sorbitol (E420) per kapsel motsvarande 0,064 mg/mg.

Detta läkemedel innehåller 3,9 mg etanol (alkohol) motsvarande mindre än 100 mg per dos.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga läkemedelsinteraktionsstudier har utförts.

CYP3A-hämmare: Cytokrom P450-hämmare såsom ketokonazol, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin eller vorikonazol kan hämma enzymer som är involverade i D-vitaminmetabolismen (CYP24A1 och CYP27B1) och kan förändra kalcifediolnivåerna i serum. Dosjustering av Rayaldee kan krävas och koncentrationerna av serum-25-hydroxivitamin D, intakt PTH och serumkalcium ska övervakas noggrant om patienten initierar eller avbryter behandling med en stark CYP3A4-hämmare.

Tiazider: Tiazider minskar urinutsöndringen av kalcium och kan öka risken för hyperkalcemi. Samtidig administrering av tiazider med Rayaldee kan orsaka hyperkalcemi. Patienter kan behöva mer frekvent serumkalciumövervakning i detta sammanhang (se avsnitt 4.4).

Digitalis: Hyperkalcemi kan förekomma under behandling med Rayaldee, vilket ökar risken för digitalistoxicitet (risk för arytmi). Patienter som får hjärtglykosider måste övervakas (EKG, serumkalciumnivåer, se avsnitt 4.4).

Kolestyramin: Kolestyramin har rapporterats minska tarmabsorptionen av fettlösliga vitaminer och kan försämra absorptionen av kalcifediol, den aktiva substansen i Rayaldee. Dosjustering av Rayaldee kan behövas och koncentrationerna av serum-25-hydroxivitamin D, intakt PTH och serumkalcium ska övervakas noggrant om patienten initierar eller avbryter behandling med kolestyramin.

Övriga läkemedel: Fenobarbital, andra antiepileptika eller andra medel som stimulerar mikrosomal hydroxilerings minskar halveringstiden för kalcifediol, den aktiva substansen i Rayaldee. Dosjustering av Rayaldee kan behövas och koncentrationerna av serum-25-hydroxivitamin D, intakt PTH och serumkalcium ska övervakas noggrant om patienten initierar eller avbryter behandling med fenobarbital eller andra antiepileptika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av kalcifediol i gravida kvinnor. Rayaldee ska endast användas under graviditet då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med kalcifediol, och de potentiella fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna för fostret. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det finns inget som tyder på att D-vitamin är teratogent hos människor vid terapeutiska doser. Det rekommenderade dagliga intaget av D-vitamin under graviditet och amning följer de nationella riktlinjerna och är cirka 600 IE (motsvarande 15 mikrogram kolekalciferol) och ska inte överskrida 4 000 IE (100 mikrogram kolekalciferol).

En överdos av D-vitamin måste undvikas under graviditeten eftersom långvarig hyperkalcemi kan leda till fysisk och mental utvecklingsstörning, supravulvulär aortastenosis och retinopati hos barnet.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om kalcifediol/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Detta bör beaktas då D-vitaminintägg ges till det ammade barnet.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Rayaldee efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det är okänt om kalcifediol påverkar människans fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Royaldee har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den nuvarande säkerhetsprofilen för Royaldee är baserad på totalt 435 patienter med kronisk njursjukdom (CKD) som inte är i dialys, som lider av SHPT och fick Royaldee i upp till 52 veckor.

De flesta biverkningar som rapporterats från studier var ökat blodfosfor, hyperkalcemi och gastrointestinala störningar.

Tabell över biverkningar

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Metabolism och nutrition	Ökat blodfosfor Hyperkalcemi	Minskad aptit
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående Diarré	Obehag i buken Muntorrhet Kräkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ej relevant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Överdosering av kalcifediol kan dock leda till hyperkalcemi, hyperkalciuri, hyperfosfatemi och överdrivet dämpat PTH (se avsnitt 4.4).

I händelse av en överdosering ska tecken och symtom på hyperkalcemi (serumkalciumnivåer) övervakas och rapporteras till en läkare. Behandling ska inledas på lämpligt sätt.

Vanliga symtom på överdosering av D-vitamin kan inkludera förstoppning, minskad aptit, uttorkning, trötthet, irritabilitet, muskelsvaghet eller kräkningar.

Behandling av akut oavsiktlig överdosering av Rayaldee ska bestå av allmänna stödåtgärder. Om överdoseringen upptäcks inom en kort tid bör kräkning framkallas eller magsköljning utföras för att förhindra vidare absorption. Periodisk mätning av serumkalcium bör erhållas och elektrokardiografiska avvikelser på grund av hyperkalcemi bör utvärderas. Kalciumtillägg bör avbrytas. Medicinsk standardbehandling rekommenderas om ihållande och markant förhöjda serumkalciumnivåer förekommer.

Kalcifediol avlägsnas inte signifikant genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antiparatyreoida medel, ATC-kod: H05BX05.

Kalcifediol (25-hydroxivitamin D₃) är ett prohormon av den aktiva formen av vitamin D₃, kalcitriol (1,25-dihydroxivitamin D₃). RAYALDEE är en oral depotformulering av kalcifediol som gradvis höjer serum-25-hydroxivitamin D. Denna ökning leder till ökningar i progressiva serum-1,25-dihydroxivitamin D-nivåer vilket möjliggör effektiva och varaktiga minskningar av förhöjda PTH-nivåer i blodet. Till skillnad från D-vitamin som näring kräver kalcifediol inte ytterligare metabolism i levern. Cirkulerande kalcitriol härstammar från kalcifediol efter omvandling av cytokrom P450 27B1 (CYP27B1), inklusive i njurarna. Cirkulerande kalcitriol binder till D-vitaminreceptorn i målvävnaderna och aktiverar D-vitaminresponsiva vägar vilket leder till minskad syntes av parathormon i bisköldkörtlarna och ökar absorption av kalcium och fosfor i tarmkanalen. I njurarna är omvandlingen av kalcifediol till kalcitriol hårt reglerat av element i benmineralaxeln inklusive PTH, FGF-23 (fibroblasttillväxtfaktor), kalcium och fosfat i serum.

Data från upprepade dosstudier med RAYALDEE visar att en gradvis höjning av serum-25-hydroxivitamin D minskar cirkulerande intakt PTH genom att undertrycka produktionen av intakt PTH i bisköldkörteln. Den förhöjda serumkoncentrationen av kalcifediol ökar också gradvis totalt serumkalcitriol (den mest aktiva formen av D-vitamin).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten hos Rayaldee utvärderades i två identiska multicenter, randomiserade, placebo-kontrollerade, dubbelblinda prövningar hos patienter med sekundär hyperparatyreoidism, kronisk njursjukdom i stadium 3 eller 4 och serum-25-hydroxivitamin D-nivåer mellan 25 och 75 nmol/l. Patienterna stratifierades efter stadiet av kronisk njursjukdom och randomiserade i förhållandet 2:1 för att få Rayaldee eller en matchande placebo vid sänggående under 26 veckor. Dosen av Rayaldee var 30 mikrogram en gång dagligen under de första 12 veckorna och antingen 30 eller 60 mikrogram en gång dagligen under de sista 14 veckorna. Dosen höjdes till 60 mikrogram i början av vecka 13 om nivån av intakt PTH i plasma var större än 7,4 pmol/l, serum-25-hydroxivitamin D-nivån var mindre än 162 nmol/l och serumkalciumnivån var mindre än 2,4 mmol/l.

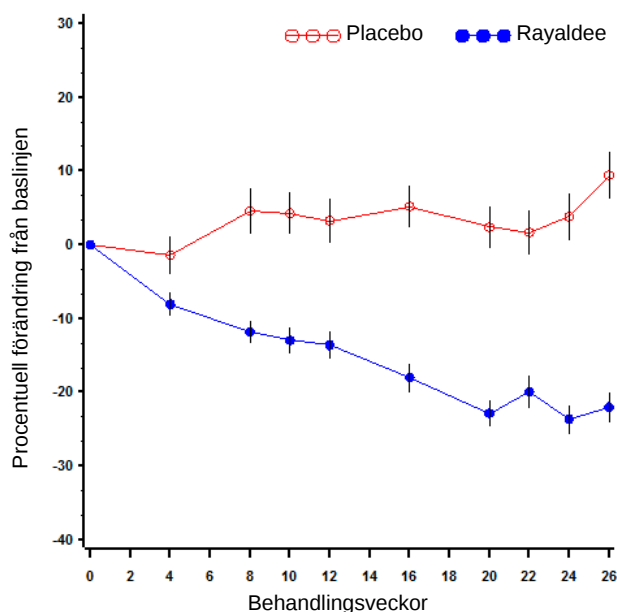
Totalt 213 patienter randomiserades i en studie (72 fick placebo och 141 fick Rayaldee) och 216 patienter randomiserades i en andra studie (72 fick placebo och 144 fick Rayaldee). Patienternas medelålder var 66 år (intervall 25–85), 50 % var män, 65 % kaukasier, 32 % afroamerikaner eller mörkhyade och 3 % annat. Vid baslinjen hade patienterna sekundär hyperparatyreoidism och kronisk njursjukdom i stadium 3 (52 %) eller stadium 4 (48 %) utan makroalbuminuri. De vanligaste orsakerna till kronisk njursjukdom var diabetes och hypertension och den genomsnittliga uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (GFR) var 31 ml/min/1,73 m². Genomsnittligt intakt PTH vid baslinjen var 13,7 pmol/l för patienter med sjukdom i stadium 3 (n = 222) och 17,6 pmol/l för patienter

med sjukdom i stadium 4 (n = 207). Genomsnittligt serumkalcium var 2,3 mmol/l, genomsnittligt serumfosfat var 1,2 mmol/l och genomsnittligt serum-25-hydroxivitamin D var 50 nmol/l. Av de 429 patienterna som randomiserats, slutförde totalt 354 patienter (83 %) dessa 26-veckors studier, bestående av 182 patienter (82 %) med CKD i stadium 3 och 172 patienter (83 %) med CKD i stadium 4, och 298 (69 %) skrevs in i den efterföljande förlängningsstudien.

Den primära analysen jämförde andelen individer som upplevde åtminstone en 30 %-ig minskning av intakt PTH i plasma från baslinjen till slutet av studien (genomsnitt av veckorna 20, 22, 24 och 26). En större andel av patienterna som randomiserats till Rayaldee upplevde åtminstone en 30 %-ig minskning av intakt PTH i plasma från baslinjen jämfört med placebo i båda studierna [33 % mot 8 % i den första studien ($p < 0,001$) och 34 % mot 7 % i den andra studien ($p < 0,001$)].

En beskrivning av genomsnittlig (SE) procentuell förändring av intakt PTH i plasma från baslinjen över studiebesöken i de två studierna kombinerat visas i Figur 1. Serum-25-hydroxivitamin D-nivåerna ökade till minst 75 nmol/l hos 80 % respektive 83 % av patienterna som behandlades med Rayaldee, mot 3 % respektive 7 % av patienterna som behandlades med placebo ($p < 0,001$) i de två studierna. De genomsnittliga 25-hydroxivitamin D-nivåerna vid steady-state var 125 respektive 140 nmol/l för patienter som fick 30 mikrogram dagligen och 167 respektive 172 nmol/l för patienter som fick 60 mikrogram dagligen i den första och den andra studien.

Figur 1. Genomsnittlig ($\pm$ SE) procentuell förändring från baslinjen av intakt PTH i plasma i per kontroll-populationerna (poolade data från två fas 3-studier)



Per protokoll (PP)-populationen bestod av alla patienter med minst 2 intakta PTH-värden i den beräknade baslinjen och EAP (effektutvärderingsperiod)-värden och som inte hade någon större protokollavvikelse under studiens behandlingsperiod. PP-populationen bestod av 83 % randomiserade patienter.

Ökning av serumkalcium

Patienter som randomiserats till Rayaldee upplevde en större genomsnittlig (SE) ökning i serumkalcium ($p < 0,001$) än patienter som randomiserats till placebo [d.v.s. 0,05 (0,05) mmol/l för Rayaldee mot 0,025 (0,0075) mmol/l för placebo från baslinjen till studiens slut]. Sex patienter (2 %) i gruppen behandlad med Rayaldee och inga patienter (0 %) i placebogrupperna krävde dosreduktion för protokolldefinierad hyperkalcemi (två på varandra följande serumkalciumvärden större än 2,57 mmol/l). Totalt upplevde 4,2 % av patienterna som behandlades med Rayaldee och 2,1 % av de placebobehandlade patienterna åtminstone en förhöjning i serumkalcium över den övre gränsen för normalt (2,62 mmol/l).

Ökning av serumfosfat

Patienter som randomiserats till Rayaldee upplevde en större genomsnittlig (SE) ökning i serumfosfat än patienter som randomiserats till placebo [d.v.s. 0,065 (0,001) mmol/l för Rayaldee mot 0,032 (0,013) mmol/l för placebo från baslinjen till studiens slut]. En patient (0,4 %) i gruppen som behandlades med Rayaldee uppfyllde protokolldefinierad hyperfosfatemi (två på varandra följande serumfosfatvärden > 1,78 mmol/l ansågs vara relaterat till studieläkemedlet) jämfört med inga patienter i placebogruppen. Totalt upplevde 45 % av patienterna som behandlades med Rayaldee och 44 % av de placebobehandlade patienterna åtminstone en förhöjning i serumfosfat över den övre gränsen för normalt (1,45 mmol/l).

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kalcifediol absorberas lätt i tarmen. Dess biotillgänglighet från Rayaldees formulering är ungefär 25 %, och de maximala plasmakoncentrationerna uppnås efter cirka 11 till 32 timmar beroende på om administreringen sker med en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll eller på fastande mage.

Ingen studie som undersöker effekten av mat har genomförts med doser på 30 mikrogram och 60 mikrogram av Rayaldee. En studie som undersöker effekten av mat med en supratherapeutisk dos på 450 mikrogram hos friska försökspersoner visade emellertid en cirka 5-faldig ökning i maximal kalcifediolkoncentration i serum (C_{max}) och en 3,5-faldig ökning i AUC_{0-t} då Rayaldee administrerades med en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll jämfört med administrering på fastande mage.

Steady-state-nivåer av serum-25-hydroxivitamin D uppnås efter cirka 3 månader (se avsnitt 5.1).

Distribution

Kalcifediol är i stor utsträckning bundet till plasmaproteiner (> 98 %). Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen är 8,8 l hos friska försökspersoner efter en enda oral dos av Rayaldee och 30,1 l hos patienter med kronisk njursjukdom i stadium 3 eller 4 efter upprepad dosering.

Metabolism

Produktionen av kalcitriol från kalcifediol katalyseras av 1-alfa-hydroxilasenzymet, CYP27B1, som finns i njurarna och alla vitamin D-responsiva vävnader. CYP24A1, som finns i dessa vävnader, kataboliserar både kalcifediol och kalcitriol till inaktiva metaboliter.

Eliminering

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för kalcifediol är cirka 11 dagar hos friska försökspersoner efter en enda dos av Rayaldee och ungefär 25 dagar hos patienter med kronisk njursjukdom i stadium 3 eller 4 efter upprepad dosering en gång dagligen. Utsöndringen av kalcifediol sker främst via gallan och avföringen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponering för kalcifediol ökar proportionellt över dosintervallet 30 till 90 mikrogram efter upprepad daglig administrering av Rayaldee vid sänggående till patienter med sekundär hyperparatyreoidism, kronisk njursjukdom och D-vitamininsufficiens.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

RAYALDEEs effektivitet i kontrollen av förhöjda iPTH baserar sig på depotformuleringen, som resulterar i en långvarig frisättning av kalcifediol, vilket har visat sig minimera uppreguleringen av CYP24A1.

En farmakologisk studie med en engångsdos utvärderade effekten av kalcifediols administreringshastighet på sänkningen av iPTH. I denna studie levererades kalcifediol antingen snabbt via en iv-bolus eller gradvis via en depotformulering till personer med sekundär hyperparatyreoidism, kronisk njursjukdom i stadium 3 eller 4 och D-vitamin-brist. Resultaten indikerade att administreringshastigheten är en viktig faktor i kalcitriolproduktionen och att en gradvis leverans möjliggör en mera effektiv behandling av både sekundär hyperparatyreoidism och den underliggande D-vitamin-bristen.

Vidare jämfördes en singeldos på 900 mikrogram kalcifediol med förlängd frisättning med en hög oral singeldos på 798 mikrogram kalcifediol med omedelbar frisättning hos friska vuxna. Depotformuleringen gav en gradvis ökning av kalcifediolkoncentrationerna med efterföljande öknings i 1,25-dihydroxivitamin D och endast en blygsam ökning av det inaktiva metaboliska 24,25-dihydroxivitamin D. Den oralt administrerade formuleringen med omedelbar frisättning gav en snabb ökning av kalcifediolkoncentrationerna med ett $T_{\max}$ 3 gånger större och tid till $T_{\max}$ kortare än depotformuleringen. Formuleringen med omedelbar frisättning gav en akut topp i 1,25-dihydroxivitamin D-koncentrationerna med resulterande stora öknings i den inaktiva metaboliten 24,25-dihydroxivitamin D.

Ålder, kön och etnicitet

Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys hade ålder, kön och etnicitet ingen betydande inverkan på steady-state-koncentrationerna av kalcifediol efter administrering av Rayaldee.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på den farmakokinetiska populationsanalysen fanns det ingen betydelsefull skillnad i steady-state-koncentrationerna av kalcifediol efter upprepad administrering av Rayaldee hos patienter med kronisk njursjukdom i stadium 3 eller stadium 4.

Nedsatt leverfunktion

Rayaldees farmakokinetik har inte undersökt hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Inga data finns tillgängliga.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga.

Andra särskilda populationer

Inga data finns tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska toxicitetsstudier vid upprepad dosering observerades endast vid exponeringar som ansågs betydligt högre än den maximala humandosen, vilket indikerar att sådan toxicitet troligen endast kommer att uppstå vid kronisk överdosering där hyperkalcemi kan uppstå.

Inga neoplastiska förändringar som kan hänföras till kalcifediol observerades vid subkutana doser på 3, 10 och 33 mikrogram/kg/dag i en 26-veckors studie på rasH2-transgen mus.

Inga data om fertilitet för kalcifediol finns tillgängliga. Inga effekter i reproduktiva fertilitetsstudier med kalcifediol observerades. Normala endogena D-vitaminnivåer förväntas inte ha några negativa effekter på fertilitet.

Den aktiva metaboliten av kalcifediol, kalcitriol, visade sig vara teratogen hos kaniner när den gavs i doser motsvarande mer än nio gånger rekommenderad human kalcitrioldos. Kalcitriol var inte teratogent hos råttor.

Normala endogena nivåer av kolekalciferol, en prekursor för kalcifediol, har ingen potentiell mutagen eller carcinogen aktivitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselfyllningen innehåller:

Paraffin, fast
Paraffin, flytande
Hypromellos
Glycerolmonostearat
Lauroylmakrogolglycerider
Etanol, vattenfri
Butylhydroxitoluen

Kapselskalet innehåller:

Modifierad stärkelse (hydroxipropylstärkelse)
Karrageenan
Dinatriumfosfat, vattenfri
Sorbitol, flytande, delvis dehydratiserad (E420)
Briljantblått FCF (E133)
Titandioxid
Renat vatten
Triglyceridolja med medelkedja (fraktionerad kokosnöt) används som smörjmedel under tillverkningen och spårämnen kan finnas kvar i den slutliga formuleringen.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Efter öppning kan Rayaldee förvaras i upp till 60 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rund, vit högdensitetspolyetylen (HD-PE)-burk med tryck- och vridplastförslutning och en inre värmeförsegling och tråd.

Förpackningsstorlekar med 30 kapslar eller flerpack med 90 kapslar (3 förpackningar med 30 kapslar).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59064

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-09-11
Datum för förnyat godkännande: 2025-06-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-30