

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Royaldee 30 microgram, zachte capsule met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 30 microgram calcifediol als calcifediolmonohydraat.

Werkzaam bestanddeel: calcifediol.

Hulpstof met bekend effect

Iedere capsule bevat 18 mg sorbitol (E420) en 3,944 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule met verlengde afgifte

Blauwe ovale zachte capsules, 11,7 mm bij 6,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Royaldee is geïndiceerd voor de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (SHPT) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) stadium 3 of 4 en vitamine D-insufficiëntie of -deficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De initiële dosis van Royaldee is 30 microgram, oraal eenmaal per dag toegediend voor het slapengaan en ten minste 2 uur na een maaltijd.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet het serumcalcium lager zijn dan 2,45 mmol/l en moet het serumfosfaat lager zijn dan 1,78 mmol/l (zie rubriek 4.4).

Na ongeveer 3 maanden moet de dosis worden verhoogd naar 60 microgram, oraal, eenmaal per dag voor het slapengaan en ten minste 2 uur na een maaltijd, indien intact-PTH (parathyroïdhormoon) boven het gewenste therapeutische bereik blijft, individueel bepaald voor elke patiënt. Voorafgaand aan titratie naar een hogere dosis moet serumcalcium lager zijn dan 2,45 mmol/l, moet serumfosfaat lager zijn dan 1,78 mmol/l en moet serum-25-hydroxyvitamine D lager zijn dan 162 nmol/l.

De onderhoudsdosis van Royaldee heeft als doel serum-25-hydroxyvitamine D spiegels van 75 tot 250 nmol/l, intact-parathyroïdhormoon (PTH) spiegels binnen het gewenste therapeutische bereik, serumcalcium binnen het normale bereik en serumfosfaat lager dan 1,78 mmol/l. Serumcalcium-, serumfosfaat-, serum-25-hydroxyvitamine D- en intact-PTH spiegels moeten minimaal 3 maanden na de start van de behandeling of de dosiswijziging worden gemeten, en hierna minimaal elke 6 tot 12 maanden.

De dosering moet worden gestopt als intact-PTH aanhoudend abnormaal laag is om het risico op adynamische botziekte te verlagen (zie rubriek 4.4), als serumcalcium consistent boven het normale bereik ligt om de risico's geassocieerd met hypercalciëmie te verlagen (zie rubriek 4.4) of als serum-25-hydroxyvitamine D consistent hoger is dan 250 nmol/l. Nadat deze laboratoriumwaarden zijn genormaliseerd, moet de behandeling worden herstart met een lagere dosis.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rayaldee bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast. Van het totaal aantal proefpersonen bij fase 3 placebogecontroleerde klinische onderzoeken met Rayaldee was 63% \geq 65 jaar oud en was 22% \geq 75 jaar oud. Er werden geen algemene verschillen waargenomen in de veiligheid of werkzaamheid van Rayaldee tussen proefpersonen ouder dan 65 jaar en jongere proefpersonen.

Nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Rayaldee bij de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij patiënten met eindstadium nierziekte die dialyse ondergaan, zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Rayaldee is voor oraal gebruik.

De capsules moeten geheel worden doorgeslikt.

De capsule met verlengde afgifte dient eenmaal per dag te worden ingenomen, voor het slapengaan en ten minste 2 uur na een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypercalciëmie en hyperfosfatemie

Hypercalciëmie kan voorkomen tijdens behandeling met Rayaldee (zie rubriek 4.2). Acute hypercalciëmie kan het risico op hartritmestoornissen en toevallen verhogen. Chronische hypercalciëmie kan leiden tot vasculaire calcificatie en andere weke-delen calcificatie. Ernstige hypercalciëmie kan noodhulp vereisen.

Hypercalciëmie kan mogelijk worden verergerd door gelijktijdige toediening van hoge doses calcium bevattende preparaten, thiazidediuretica of andere vitamine D preparaten. In deze klinische situaties kan vaker serumcalcium controle en aanpassing van de Rayaldee dosis nodig zijn. Patiënten met een voorgeschiedenis van hypercalciëmie voorafgaand aan de behandeling met Rayaldee moeten vaker worden gecontroleerd op eventuele hypercalciëmie tijdens de behandeling. Bij CKD kan een hoge inname van calcium in combinatie met vitamine D-preparaten mogelijk leiden tot hypercalciurie. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de symptomen van verhoogd serumcalcium. Een verhoogde fosfaatinname kan in combinatie met vitamine D-preparaten mogelijk leiden tot hyperfosfatemie.

Patiënten met een voorgeschiedenis van hyperfosfatemie voorafgaand aan de behandeling met Rayaldee moeten vaker worden gecontroleerd op eventuele hyperfosfatemie tijdens de behandeling.

Digitalisvergiftiging

Hypercalciëmie, door welke oorzaak dan ook, waaronder hypercalciëmie geassocieerd met het gebruik van Rayaldee, verhoogt het risico op digitalisvergiftiging (zie rubriek 4.5). Patiënten die gelijktijdig Rayaldee en digitalis preparaten gebruiken, moeten worden gecontroleerd op verhogingen van serumcalcium en op tekenen en symptomen van digitalisvergiftiging. De frequentie van controles moet worden verhoogd wanneer de behandeling met Rayaldee wordt gestart of wanneer de dosis wordt aangepast (zie rubriek 4.5).

Adynamische botziekte

Adynamische botziekte, met dientengevolge een verhoogd risico op botbreuken, kan optreden als intact-PTH spiegels gedurende langere tijd overmatig onderdrukt zijn. Indien nodig, moeten intact-PTH spiegels worden gecontroleerd en moet de dosis van Rayaldee worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De dosisaanbevelingen gelden voor volwassen patiënten met chronische nierziekte die geen dialyse ondergaan. Er zijn tijdens een subgroepanalyse geen verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen patiënten met chronische nierziekte stadium 3 en die met stadium 4-ziekte. De veiligheidsresultaten waren bij deze subgroepen vergelijkbaar. De veiligheid en werkzaamheid van Rayaldee bij de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij patiënten met eindstadium nierziekte, die dialyse ondergaan, zijn niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Geriatrisch gebruik

Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast. Van het totaal aantal proefpersonen bij fase 3 placebogecontroleerde klinische onderzoeken met Rayaldee was 63% \geq 65 jaar oud en was 22% \geq 75 jaar oud. Er werden geen algemene verschillen waargenomen in de veiligheid of werkzaamheid van Rayaldee tussen proefpersonen ouder dan 65 jaar en jongere proefpersonen.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Drugsmisbruik en -afhankelijkheid

Niet van toepassing

Laboratoriumtests

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Abnormale laboratoriumwaarden

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Waarschuwing over hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat 18 mg sorbitol (E420) per capsule, wat overeenkomt met 0,064 mg/mg.

Dit geneesmiddel bevat 3,9 mg ethanol (alcohol), wat overeenkomt met minder dan 100 mg per dosis.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd.

CYP3A-remmers: Cytochroom P450-remmers, zoals ketoconazol, atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine of voriconazol, kunnen een remmende werking hebben op enzymen die betrokken zijn bij vitamine D metabolisme (CYP24A1 en CYP27B1) en kunnen serumspiegels van calcifediol veranderen. Wanneer een patiënt start of stopt met de behandeling met een sterke CYP3A4-remmer, moet de dosis van Rayaldee mogelijk worden aangepast en moeten de serum-25-hydroxyvitamine D-, intact-PTH- en serumcalciumconcentraties nauwlettend gecontroleerd worden.

Thiaziden: Thiaziden verlagen de uitscheiding van calcium in urine en kunnen het risico op hypercalciëmie verhogen. Gelijktijdige toediening van thiaziden en Rayaldee kan leiden tot hypercalciëmie. In deze situatie moeten de serumcalciumwaarden van patiënten mogelijk vaker worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Digitalis: Hypercalciëmie kan voorkomen tijdens de behandeling met Rayaldee, wat leidt tot een hoger risico op digitalisvergiftiging (risico op ritmestoornissen). Patiënten die hartglycosiden krijgen, moeten gecontroleerd worden (ECG, serumcalcium spiegels, zie rubriek 4.4).

Colestyramine: Er is gerapporteerd dat colestyramine de intestinale absorptie van vetoplosbare vitaminen verlaagt en de absorptie van calcifediol, het werkzame bestanddeel van Rayaldee, kan verminderen. Wanneer een patiënt start of stopt met de behandeling met colestyramine, moet de dosis van Rayaldee mogelijk worden aangepast en moeten de serum-25-hydroxyvitamine D-, intact-PTH- en serumcalciumconcentraties nauwlettend worden gecontroleerd.

Andere stoffen: Fenobarbital of andere anticonvulsiva of andere preparaten die microsomale hydroxylatie stimuleren, verkorten de halfwaardetijd van calcifediol, het werkzame bestanddeel van Rayaldee. Wanneer een patiënt start of stopt met de behandeling met fenobarbital of andere anticonvulsiva, moet de dosis van Rayaldee mogelijk worden aangepast en moeten de serum-25-hydroxyvitamine D-, intact-PTH- en serumcalciumconcentraties nauwlettend worden gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van calcifediol bij zwangere vrouwen. Rayaldee mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met calcifediol noodzakelijk maakt en de mogelijke voordelen voor de moeder groter zijn dan de mogelijke risico's voor de foetus. Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen aanwijzingen dat vitamine D in therapeutische doses teratogeen is bij mensen. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine D tijdens de zwangerschap en borstvoeding volgt de nationale richtlijnen en is ongeveer 600 IE (wat overeenkomt met 15 microgram cholecalciferol) en mag niet hoger zijn dan 4000 IE (100 microgram cholecalciferol). Tijdens de zwangerschap moet een overdosis vitamine D worden vermeden, aangezien langdurige hypercalciëmie kan leiden tot fysieke en mentale achterstand, supraalvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van calcifediol/metabolieten in moedermelk. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer er extra vitamine D wordt toegediend aan het kind dat borstvoeding krijgt.

Er moet een besluit worden genomen of borstvoeding of behandeling met Rayaldee wordt stopgezet, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Het is onbekend of calcifediol invloed heeft op de vruchtbaarheid van mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rayaldee heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het huidige veiligheidsprofiel van Rayaldee is gebaseerd op een totaal aantal van 435 patiënten met chronische nierziekte (CKD) die geen dialyse ondergaan en lijden aan secundaire hyperparathyreoïdie en gedurende maximaal 52 weken Rayaldee hebben gekregen.

De meeste bijwerkingen die werden gemeld bij onderzoeken waren verhoogde bloedfosfor, hypercalciëmie en maag-darmaandoeningen.

Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoogde bloedfosfor Hypercalciëmie	Verminderde eetlust
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie Misselijkheid Diarree	Abdominaal ongemak Droge mond Braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet van toepassing

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering gemeld.

Overdosering van calcifediol kan echter leiden tot hypercalciëmie, hypercalciurie, hyperfosfatemie en overmatige onderdrukking van PTH (zie rubriek 4.4).

In geval van een overdosering, moeten de tekenen en symptomen van hypercalciëmie (serumcalciumspiegels) worden gecontroleerd en aan een arts worden gemeld. De behandeling moet in de juiste omstandigheden worden gestart.

Vaak voorkomende symptomen van vitamine D-overdosis kunnen zijn: constipatie, verminderde eetlust, uitdroging, vermoeidheid, prikkelbaarheid, spierzwakte of braken.

De behandeling van een acute onopzettelijke overdosis met Rayaldee moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen. Als de overdosis snel wordt ontdekt, moet braken worden opgewekt of moet er een maagspoeling worden uitgevoerd om verdere absorptie te voorkomen. Er moet een reeks serumcalciummetingen worden uitgevoerd en eventuele abnormale electrocardiogramresultaten vanwege hypercalciëmie moeten worden beoordeeld. Toediening van extra calcium moet worden stopgezet. Standaard medische zorg wordt geadviseerd als serumcalciumspiegels aanhoudend en beduidend verhoogd zijn.

Calcifediol wordt niet significant verwijderd door middel van dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antiparathyreoïde middelen, ATC-code: H05BX05

Calcifediol (25-hydroxyvitamine D₃) is een prohormoon van de actieve vorm van vitamine D₃, calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D₃). Rayaldee is een orale formulering van calcifediol met verlengde afgifte die geleidelijk serum-25-hydroxyvitamine D verhoogt. Deze stijging resulteert in verhogingen van progressieve serum-1,25-dihydroxyvitamine D spiegels, die effectieve en aanhoudende verlagingen van verhoogde PTH spiegels in het bloed mogelijk maken. In tegenstelling tot vitamine D in voeding, hoeft calcifediol niet verder gemetaboliseerd te worden in de lever. Circulerend calcitriol is afgeleid van calcifediol na omzetting door cytochroom P450 27B1 (CYP27B1), ook in de nieren. Circulerend calcitriol bindt aan de vitamine D-receptor in targetweefsels en activeert vitamine D-responsieve mechanismen die zorgen voor een verminderde parathyroïdhormoonsynthese in de bijnieren en een verhoogde absorptie van calcium en fosfaat in het darmkanaal. In de nier wordt de omzetting van calcifediol naar calcitriol strikt geregeld door elementen uit de botmineraal, waaronder serum-PTH, fibroblast groeifactor, calcium en fosfaat.

Gegevens van onderzoeken met herhaalde dosering van Rayaldee tonen aan dat geleidelijke stijging van serum-25-hydroxyvitamine D zorgt voor een vermindering van circulerend iPTH door onderdrukking van iPTH-productie in de bijnieren. De verhoogde serumcalcifediolconcentraties zorgen ook voor geleidelijke stijging van serum totaal calcitriol (de meest actieve vorm van vitamine D).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Rayaldee zijn beoordeeld tijdens twee identieke multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken bij patiënten met secundaire hyperparathyreoïdie, chronische nierziekte stadium 3 of 4 en serum-25-hydroxyvitamine D spiegels tussen 25 en 75 nmol/l. Patiënten werden gestratificeerd op basis van het stadium van hun chronische nierziekte en werden gerandomiseerd volgens een verhouding van 2:1 om Rayaldee of een passende

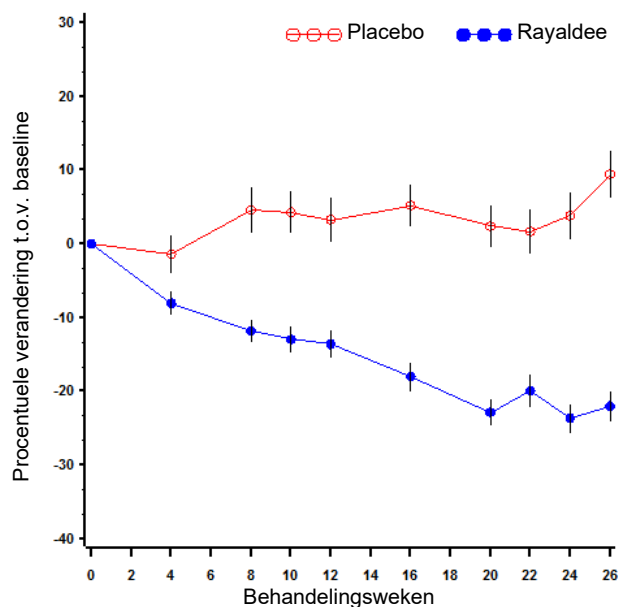
placebo te krijgen voor het slapengaan, gedurende 26 weken. De dosis Rayaldee was 30 microgram, eenmaal per dag, gedurende de eerste 12 weken, en ofwel 30, ofwel 60 microgram, eenmaal per dag, gedurende de laatste 14 weken. De dosis werd verhoogd naar 60 microgram aan het begin van week 13 als de intact-PTH spiegel in het plasma hoger was dan 7,4 pmol/l, de serum-25-hydroxyvitamine D spiegel lager was dan 162 nmol/l en de serumcalciumspiegel lager was dan 2,4 mmol/l.

Tijdens het eerste onderzoek werden er in totaal 213 patiënten gerandomiseerd (72 kregen placebo en 141 kregen Rayaldee) en tijdens het tweede onderzoek werden er 216 patiënten gerandomiseerd (72 kregen placebo en 144 kregen Rayaldee). De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 66 jaar (bereik 25–85), 50% was man, 65% blank, 32% Afro-Amerikaans of zwart en 3% overig. Bij baseline hadden de patiënten secundaire hyperparathyreoïdie en chronische nierziekte, stadium 3 (52%) of stadium 4 (48%) zonder macroalbuminurie. De meest voorkomende oorzaken van chronische nierziekte waren diabetes en hoge bloeddruk, en de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) was 31 ml/min/1,73 m². Gemiddelde baseline intact-PTH was 13,7 pmol/l bij patiënten met stadium 3-ziekte (n = 222) en 17,6 pmol/l bij patiënten met stadium 4-ziekte (n = 207). Het gemiddelde serumcalcium was 2,3 mmol/l, het gemiddelde serumfosfaat 1,2 mmol/l en het gemiddelde serum-25-hydroxyvitamine D was 50 nmol/l. Van de 429 gerandomiseerde patiënten hebben in totaal 354 proefpersonen (83%) deze onderzoeken van 26 weken afgerond, waarvan 182 proefpersonen (82%) met stadium 3-CKD en 172 proefpersonen (83%) met stadium 4-CKD en 298 (69%) werden opgenomen in de daaropvolgende extensie studie.

De primaire analyse vergeleek de groep mensen bij wie een verlaging van intact-PTH in plasma van minimaal 30% werd waargenomen van baseline tot aan het eind van het onderzoek (gemiddelde van de weken 20, 22, 24 en 26). Bij een groter deel van de patiënten die werden gerandomiseerd in de Rayaldee-groep werd tijdens beide onderzoeken een verlaging van intact-PTH in plasma van minimaal 30% waargenomen ten opzichte van baseline in vergelijking met de placebogroep [33% versus 8% in het eerste onderzoek (P < 0,001) en 34% versus 7% in het tweede onderzoek (P < 0,001)].

Een beschrijving van de gemiddelde (SE) procentuele verandering in intact-PTH in plasma van baseline tijdens studie bezoeken in de twee onderzoeken bij elkaar wordt weergegeven in **Figuur 1**. Serum-25-hydroxyvitamine D spiegels stegen tijdens de twee onderzoeken naar minimaal 75 nmol/l bij respectievelijk 80% en 83% van de patiënten die werden behandeld met Rayaldee vs. 3% en 7% van de patiënten die werden behandeld met placebo (P < 0,001). Gemiddelde steady-state 25-hydroxyvitamine D spiegels waren tijdens het eerste en tweede onderzoek respectievelijk 125 en 140 nmol/l bij proefpersonen die dagelijks 30 microgram kregen, en respectievelijk 167 en 172 nmol/l bij proefpersonen die dagelijks 60 microgram kregen.

Figuur 1. Gemiddelde (\pm SE) procentuele verandering van baseline in intact-PTH in plasma in de Per Protocol populaties zonder grote protocolafwijkingen (pooled data uit twee fase 3-onderzoeken)



De Per Protocol (PP) populatie bestond uit alle patiënten met minimaal 2 intact-PTH-waarden binnen de berekende baseline- en werkzaamheid beoordelingsperiode waarden en die geen belangrijke protocoldeviatie tijdens de behandelperiode van het onderzoek hadden. De PP populatie bestond uit 83% gerandomiseerde proefpersonen.

Stijging van serumcalcium

Bij patiënten die waren gerandomiseerd in de Rayaldee-groep werd een grotere gemiddelde (SE) stijging waargenomen in serumcalcium ($P < 0,001$) dan bij patiënten die waren gerandomiseerd in de placebogroep [d.w.z. 0,05 (0,05) mmol/l bij de Rayaldee-groep versus 0,025 (0,0075) mmol/l bij de placebogroep van baseline tot aan het eind van het onderzoek]. Bij zes proefpersonen (2%) uit de Rayaldee-behandelingsgroep en bij geen van de proefpersonen (0%) uit de placebogroep moest de dosis worden verlaagd vanwege protocolgedefinieerde hypercalciëmie (twee opeenvolgende serumcalciumwaarden hoger dan 2,57 mmol/l). In totaal kreeg 4,2% van de met Rayaldee behandelde proefpersonen en 2,1% van de met placebo behandelde proefpersonen te maken met minimaal 1 verhoging van serumcalcium boven de bovengrens van de normale waarde (2,62 mmol/l).

Stijging van serumfosfaat

Bij patiënten die waren gerandomiseerd in de Rayaldee-groep werd een grotere gemiddelde (SE) stijging waargenomen in serumfosfaat dan bij patiënten die waren gerandomiseerd in de placebogroep [d.w.z. 0,065 (0,001) mmol/l bij de Rayaldee-groep versus 0,032 (0,013) mmol/l bij de placebogroep van baseline tot aan het eind van het onderzoek]. Eén proefpersoon (0,4%) uit de Rayaldee-behandelingsgroep kreeg te maken met protocolgedefinieerde hyperfosfatemie (twee opeenvolgende serumfosfaatwaarden van $> 1,78$ mmol/l waarvan wordt geacht dat dit aan het onderzoeksgeneesmiddel te wijten was), vergeleken met 0 proefpersonen uit de placebogroep. In totaal kreeg 45% van de met Rayaldee behandelde proefpersonen en 44% van de met placebo behandelde proefpersonen te maken met minimaal één verhoging van serumfosfaat boven de bovengrens van de normale waarde (1,45 mmol/l).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Calcifediol wordt eenvoudig geabsorbeerd in de darm. De biologische beschikbaarheid van de formulering van Rayaldee is ongeveer 25%, en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt na ongeveer 11 tot 32 uur, afhankelijk van het feit of het wordt toegediend met een hoogvet, hoogcalorie maaltijd of in nuchtere toestand.

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van voedsel bij 30 microgram en 60 microgram doses van Rayaldee. Echter, uit een onderzoek naar de invloed van voedsel bij een suprathérapeutische dosis van 450 microgram bij gezonde proefpersonen werd een ongeveer vijfvoudige stijging waargenomen in de maximale serumcalcifediolconcentratie (C_{max}) en een drieënhalfvoudige stijging in AUC_{0-t} wanneer Rayaldee werd toegediend met een hoogvet, hoogcalorie maaltijd ten opzichte van toediening in nuchtere toestand.

Steady state serum-25-hydroxyvitamine D-spiegels worden na ongeveer 3 maanden bereikt (zie rubriek 5.1).

Distributie

Calcifediol wordt in grote mate gebonden aan plasma eiwitten (>98%). Het gemiddelde schijnbaar distributievolume is 8,8 l bij gezonde proefpersonen na één orale dosis Rayaldee en 30,1 l bij patiënten met chronische nierziekte stadium 3 of 4, na herhaalde dosering.

Biotransformatie

Productie van calcitriol uit calcifediol wordt gekatalyseerd door het 1-alfa-hydroxylase-enzym, CYP27B1, dat zich in de nieren en alle vitamine D-responsieve weefsels bevindt. CYP24A1, dat zich in deze weefsels bevindt, zet zowel calcifediol als calcitriol om in inactieve metabolieten.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van calcifediol is ongeveer 11 dagen bij gezonde personen na één dosis Rayaldee en ongeveer 25 dagen bij patiënten met chronische nierziekte stadium 3 of 4, na herhaalde dosering eenmaal per dag. De uitscheiding van calcifediol vindt voornamelijk plaats via de biliaire-fecale route.

Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan calcifediol neemt evenredig toe met het dosisbereik van 30 tot 90 microgram na herhaalde dagelijkse toediening van Rayaldee voor het slapengaan bij proefpersonen met secundaire hyperparathyreoïdie, chronische nierziekte en vitamine D-insufficiëntie.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Rayaldee is effectief bij het controleren van verhoogde intact-PTH omwille van de formulering met verlengde afgifte. Dit heeft een aanhoudende afgifte van calcifediol tot gevolg, waarvan is aangetoond dat het de opregulatie van CYP24A1 minimaliseert.

Een farmacologisch onderzoek met eenmalige toediening heeft de impact van de toedieningssnelheid van calcifediol beoordeeld op het verlagen van de intact-PTH. In dit onderzoek werd calcifediol ofwel snel via een i.v. bolus ofwel geleidelijk via de formulering met verlengde afgifte toegediend aan patiënten met secundaire hyperparathyreoïdie, chronische nierziekte stadium 3 of 4 en vitamine D-insufficiëntie. De resultaten geven aan dat de toedieningssnelheid een belangrijke bepalende factor is

bij de productie van calcitriol en dat een geleidelijke toediening zorgt voor een effectievere behandeling van zowel secundaire hyperparathyreoïdie als de onderliggende vitamine D-insufficiëntie.

Verder werd een eenmalige dosis van 900 microgram calcifediol met verlengde afgifte vergeleken met een eenmalige hoge orale dosis van 798 microgram calcifediol met onmiddellijke afgifte bij gezonde volwassenen. De formulering met verlengde afgifte resulteerde in een geleidelijke toename van de calcifediolconcentraties met vervolgens ook toenames in 1,25-dihydroxyvitamine D en slechts matige toenames van het inactieve metabolische 24,25-dihydroxyvitamine D. De oraal toegediende formulering met onmiddellijke afgifte veroorzaakte een snelle toename van de calcifediolconcentraties met een Tmax die driemaal hoger ligt en een tijd tot Tmax die korter is dan de formulering met verlengde afgifte. De formulering met onmiddellijke afgifte veroorzaakte een acute piek van de concentraties 1,25-dihydroxyvitamine D, wat op zijn beurt hoge toenames van het inactieve metaboliet 24,25-dihydroxyvitamine D veroorzaakt.

Leeftijd, geslacht en ras

Gebaseerd op de populatie farmacokinetiek analyse hadden leeftijd, geslacht en ras geen belangrijke invloed op steady-state calcifediolconcentraties na toediening van Rayaldee.

Nierinsufficiëntie

Gebaseerd op de populatie farmacokinetiek analyse was er geen belangrijk verschil in de steady-state calcifediolconcentraties na herhaalde toediening van Rayaldee bij patiënten met chronische nierziekte stadium 3 of 4.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van Rayaldee is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Andere bijzondere populaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, hetgeen erop wijst dat een dergelijke toxiciteit waarschijnlijk uitsluitend voorkomt bij een chronische overdosering met mogelijke hypercalciëmie als gevolg.

Er zijn geen neoplastische veranderingen waargenomen die te wijten zijn aan calcifediol na subcutane doses van 3, 10 en 33 microgram/kg/dag tijdens een 26 weken durend onderzoek bij rasH2-transgene muizen.

Er zijn voor calcifediol geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid. Er zijn geen effecten waargenomen bij reproductie- en vruchtbaarheidsonderzoeken met cholecalciferol. Er wordt niet verwacht dat normale endogene vitamine D-spiegels een nadelig effect hebben op de vruchtbaarheid.

Het is gebleken dat de actieve metabooliet van calcifediol, calcitriol, teratogeen is bij konijnen wanneer het wordt toegediend in doses die meer dan negen keer hoger zijn dan de aanbevolen dosis calcitriol voor mensen. Calcitriol was niet teratogeen bij ratten.

Normale endogene spiegels van cholecalciferol (een voorloper van calcifediol) vertonen geen potentiële mutagene of carcinogene activiteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De vulling van de capsule bevat:

Paraffine, hard
Paraffine, vloeibaar
Hypromellose
Glycerolmonostearaat
Lauroylmacrogolglyceriden
Ethanol, watervrij
Gebutyleerd hydroxytolueen

De omhulling van de capsule bevat:

Gemodificeerd zetmeel (hydroxypropylzetmeel)
Carrageen
Dinatriumfosfaat, watervrij
Sorbitol, vloeibaar, gedeeltelijk gedehydrateerd (E420)
Briljantblauw FCF (E133)
Titaandioxide
Gezuiverd water
Middellange keten triglyceride (gefractioneerde kokosnoot) olie is tijdens de productie gebruikt als smeermiddel. En er kunnen sporenhoeveelheden aanwezig zijn in de uiteindelijke formulering.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Royaldee mag na opening maximaal 60 dagen worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren bij een temperatuur van meer dan 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rond, wit flesje van polyethyleen met een hoge dichtheid (HD-PE) met plastic druk-en-draaiknop, afdichtingsfolie aan de binnenkant en schroefdraad.

Verpakkingsgrootte van 30 capsules of multiverpakking van 90 capsules (3 verpakkingen van 30 capsules).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124799

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2020

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 18 oktober 2024.