

 21. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rayaldee, bløde depotkapsler**

**0. D.SP.NR.**

31598

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rayaldee

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 30 mikrogram calcifediol som calcifediolmonohydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 18 mg sorbitol (E420) og 3,944 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde depotkapsler

Blå, ovale, bløde kapsler, 11,7 mm×6,4 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rayaldee er indiceret til behandling af sekundær hyperparathyreoidisme (SHPT) hos voksne med kronisk nyresygdom (CKD) i stadie 3 eller 4 samt vitamin D-insufficiens eller vitamin D-mangel.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

Den indledende dosis af Rayaldee er 30 mikrogram, indgivet oralt én gang dagligt ved sengetid med mindst 2 timers afstand til eventuelle måltider.

Før behandlingen påbegyndes, bør serumcalcium være under 2,45 mmol/l, serumfosfor bør være under 1,78 mmol/l (se pkt. 4.4).

Dosis bør øges til 60 mikrogram indgivet oralt ved sengetid mindst 2 timer efter et måltid, efter ca. 3 måneder, hvis intakt PTH forbliver over det ønskede patientindividuelle terapeutiske område. Før titrering til den højere dosis bør serumcalcium være under 2,45 mmol/l, serumfosfor bør være under 1,78 mmol/l, og serum‑25‑hydroxyvitamin D bør være under 162 nmol/l.

Vedligeholdelsesdosis af Rayaldee bør sigte mod serum-25‑hydroxyvitamin D-niveauer på mellem 75 og 250 nmol/l, niveauer af intakt parathyreoideahormon (PTH) inden for det ønskede terapeutiske interval, serumcalcium inden for det normale interval og serumfosfor under 1,78 mmol/l.

Serumcalcium, serumfosfor, serum-25‑hydroxyvitamin D og intakte PTH-niveauer bør som minimum kontrolleres 3 måneder efter påbegyndelse af behandling eller dosisjustering og derefter mindst hver 6. til 12. måned.

Dosering bør suspenderes, hvis intakt PTH vedvarende er unormalt lavt for at reducere risikoen for adynamisk knoglesygdom (se pkt. 4.4), hvis serumcalcium konstant er over det normale interval for at reducere risikoen forbundet med hyperkalcæmi (se pkt. 4.4), eller hvis serum-25‑hydroxyvitamin D konsekvent er over 250 nmol/l. Behandlingen bør genstartes med en reduceret dosis, når disse laboratorieværdier er normaliseret.

*Pædiatrisk population*

Rayaldees sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

*Ældre*

Ingen dosisjustering er påkrævet hos ældre patienter. Af det samlede antal forsøgspersoner i placebokontrollerede kliniske fase 3-studier af Rayaldee var 63 % ≥ 65 år, og 22 % var ≥ 75 år. Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerheden eller virkningen af Rayaldee mellem forsøgspersoner over 65 år og yngre forsøgspersoner.

*Nyreinsufficiens*

Rayaldees sikkerhed og virkning i behandlingen af sekundær hyperparathyreoidisme hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, som er i dialyse, er ikke fastlagt (se pkt. 4.4).

*Leverinsufficiens*

Der foreligger ingen data.

Administration

Rayaldee er til oral anvendelse.

Kapslerne bør synkes hele.

Depotkapslen bør tages én gang om dagen ved sengetid, mindst 2 timer efter et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hyperkalcæmi og hyperfosfatæmi

Hyperkalcæmi kan forekomme under Rayaldee-behandling (se pkt. 4.2). Akut hyperkalcæmi kan øge risikoen for hjertearytmier og krampeanfald. Kronisk hyperkalcæmi kan føre til vaskulær forkalkning og forkalkning af andet blødt væv. Svær hyperkalcæmi kan kræve akut behandling.

Hyperkalcæmi kan forværres ved samtidig administration af høje doser af calciumholdige præparater, thiaziddiuretika eller andre vitamin D-forbindelser. I disse kliniske situationer kan hyppigere serumcalciumovervågning og Rayaldee-dosisjustering være nødvendig. Patienter med hyperkalcæmi i anamnesen inden behandling med Rayaldee bør overvåges oftere for mulig hyperkalcæmi under behandlingen. Ved CKD kan højt indtag af calcium samtidigt med vitamin D-forbindelser føre til hyperkalciuri.

Patienter bør informeres om symptomerne på forhøjet serumcalcium. Øget fosfatindtag samtidigt med vitamin D-forbindelser kan føre til hyperfosfatæmi.

Patienter med hyperfosfatæmi i anamnesen inden behandling med Rayaldee bør overvåges oftere for mulig hyperfosfatæmi under behandlingen.

Digitalistoksicitet

Hyperkalcæmi uanset årsag, inklusive hyperkalcæmi forbundet med Rayaldee-brug, øger risikoen for digitalistoksicitet (se pkt. 4.5). Patienter, der bruger Rayaldee samtidigt med digitalisforbindelser, bør overvåges for stigninger i serumcalcium og for tegn og symptomer på digitalistoksicitet. Overvågningsfrekvensen bør øges ved opstart af Rayaldee og ved dosisjustering (se pkt. 4.5).

Adynamisk knoglesygdom

Adynamisk knoglesygdom med efterfølgende øget risiko for brud kan udvikle sig, hvis intakte PTH-niveauer over-undertrykkes i længere perioder. Niveauerne af intakt PTH bør overvåges, og Rayaldee-dosis bør om nødvendigt justeres (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Doseringsanbefalingerne gælder voksne patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse. Der blev ikke observeret nogen forskel i virkningen mellem patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3 og patienter med sygdom i stadie 4 i undergruppeanalysen. Sikkerhedsresultaterne var ens i disse undergrupper. Rayaldees sikkerhed og virkning i behandlingen af sekundær hyperparathyreoidisme hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, som er i dialyse, er ikke fastlagt.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data.

Geriatrisk brug

Ingen dosisjustering er påkrævet hos ældre patienter. Af det samlede antal forsøgspersoner i placebokontrollerede kliniske fase 3-studier af Rayaldee var 63 % ≥ 65 år, og 22 % var≥ 75 år. Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerheden eller virkningen af Rayaldee mellem forsøgspersoner over 65 år og yngre forsøgspersoner.

Leverinsufficiens

Der foreligger ingen data.

Stofmisbrug og afhængighed

Ikke relevant.

Laboratorietest

Der foreligger ingen data.

Laboratorieabnormaliteter

Der foreligger ingen data.

*Advarsel om hjælpestoffer*

Dette lægemiddel indeholder 18 mg sorbitol (E420) pr. kapsel, svarende til 0,064 mg/mg.

Dette lægemiddel indeholder 3,9 mg ethanol (alkohol), svarende til mindre end 100 mg pr. dosis.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

CYP3A-hæmmere

Cytochrom P450-hæmmere, såsom ketoconazol, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin eller voriconazol, kan hæmme enzymer, der er involveret i vitamin D-metabolismen (CYP24A1 og CYP27B1), og kan ændre serumniveauet af calcifediol. Dosisjustering af Rayaldee kan være påkrævet, og koncentrationen af serum-25‑hydroxyvitamin D, intakt PTH og serumcalcium bør overvåges nøje, hvis en patient starter eller afbryder behandling med en stærk CYP3A4-hæmmer.

Thiazider

Thiazider reducerer calciumudskillelsen i urin og kan øge risikoen for hyperkalcæmi. Samtidig administration af thiazider og Rayaldee kan forårsage hyperkalcæmi. Hyppigere serumcalciumovervågning kan være nødvendig hos patienter i samtidig behandling (se pkt. 4.4).

Digitalis

Hyperkalcæmi kan forekomme under Rayaldee-behandling, hvilket øger risikoen for digitalistoksicitet (risiko for arytmier). Patienter, der får hjerteglycosider, skal overvåges (EKG, serumcalciumniveauer, se pkt. 4.4).

Cholestyramin

Det er rapporteret, at cholestyramin reducerer den intestinale absorption af fedtopløselige vitaminer og kan forringe absorptionen af calcifediol, det aktive stof i Rayaldee. Dosisjustering af Rayaldee kan være påkrævet, og serumkoncentrationen af 25‑hydroxyvitamin D, intakt PTH og calcium bør overvåges nøje, hvis en patient starter eller afbryder behandling med cholestyramin.

Andre stoffer

Phenobarbital eller andre antikonvulsive midler eller andre stoffer, der stimulerer mikrosomal hydroxylering, reducerer halveringstiden for calcifediol, det aktive stof i Rayaldee. Dosisjustering af Rayaldee kan være påkrævet, og serumkoncentrationen af 25‑hydroxyvitamin D, intakt PTH og calcium bør overvåges nøje, hvis en patient starter eller afbryder behandling med phenobarbital eller andre antikonvulsive midler.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af calcifediol til gravide kvinder. Rayaldee bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med calcifediol, og de potentielle fordele for moderen opvejer de potentielle risici for fosteret. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er ingen indikation af, at vitamin D er teratogent hos mennesker ved terapeutiske doser. Det anbefalede daglige indtagelsesniveau for vitamin D under graviditet og amning følger de nationale retningslinjer og er omkring 600 IE (svarende til 15 mikrogram cholecalciferol) og bør ikke overstige 4000 IE (100 mikrogram cholecalciferol).

Da overdosering af vitamin D skal undgås under graviditet, eftersom forlænget hyperkalcæmi kan føre til fysisk og mental retardering, supravalvulær aortastenose og retinopati hos barnet.

Amning

Data for udskillelse af calcifediol/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Dette skal overvejes, når man giver det ammede barn ekstra vitamin D.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Rayaldee seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Det er ukendt, om calcifediol har en effekt på menneskelig fertilitet.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**
Ikke mærkning.

Rayaldee påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den aktuelle sikkerhedsprofil for Rayaldee er baseret på i alt 435 patienter med kronisk nyresygdom (CKD), som ikke var i dialyse, og som havde SHPT og fik Rayaldee i op til 52 uger.

Størstedelen af bivirkningerne, der blev rapporteret fra forsøg, var øget blodfosfor, hyperkalcæmi og gastrointestinale lidelser.

Liste over bivirkninger i tabelform

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig****(≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig****(≥ 1/1.000 til < 1/100)** |
| Metabolisme og ernæring | Øget blodfosforHyperkalcæmi | Nedsat appetit |
| Mave-tarm-kanalen | ForstoppelseKvalmeDiarré | Abdominalt ubehagTør mundOpkastning |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Asteni |
| Nervesystemet |  | SvimmelhedHovedpine |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ikke relevant.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

Imidlertid kan overdosering af calcifediol føre til hyperkalcæmi, hyperkalciuri, hyperfosfatæmi og over-undertrykkelse af PTH (se pkt. 4.4).

I tilfælde af overdosering bør tegn og symptomer på hyperkalcæmi (serumcalciumniveauer) overvåges og rapporteres til en læge. Behandling bør indledes efter behov.

Almindelige symptomer på overdosering af vitamin D kan omfatte forstoppelse, nedsat appetit, dehydrering, træthed, irritabilitet, muskelsvaghed eller opkastning.

Behandling af akut, utilsigtet overdosering af Rayaldee bør bestå af generelle understøttende foranstaltninger. Hvis overdoseringen opdages inden for kort tid, bør der fremkaldes opkastning eller udføres en gastrisk skylning for at forhindre yderligere absorption. Målinger af serumcalcium bør indhentes, og eventuelle elektrokardiografiske abnormaliteter på grund af hyperkalcæmi bør vurderes. Supplerende calcium bør afbrydes. Medicinsk standardbehandling tilrådes, hvis der forekommer vedvarende og markant forhøjede serumcalciumniveauer.

Calcifediol fjernes ikke signifikant ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre anti-parathyroide midler.

ATC-kode: H 05 BX 05.

Calcifediol (25‑hydroxyvitamin D3) er et prohormon af den aktive form af vitamin D3, calcitriol (1,25‑dihydroxyvitamin D3). Rayaldee er en oral depotformulering af calcifediol, som gradvist øger serum-25‑hydroxyvitamin D. Denne stigning resulterer i stigninger i progressive serum-1,25‑dihydroxyvitamin D-niveauer, der muliggør effektiv og vedvarende reduktion af forhøjede PTH-niveauer i blodet. I modsætning til alimentært vitamin D kræver calcifediol ikke yderligere metabolisme i leveren. Cirkulerende calcitriol er afledt af calcifediol efter omdannelse via cytochrom P450 27B1 (CYP27B1), inklusive i nyrerne. Cirkulerende calcitriol binder sig til vitamin D-receptoren i målvæv og aktiverer vitamin D-responsive veje, hvilket fører til reduceret parathyreoideahormonsyntese i parathyreoideakirtlerne og øger tarmkanalens absorption af calcium og fosfor. Inden i nyren reguleres omdannelsen af calcifediol til calcitriol nøje af elementer i knoglemineralaksen, herunder serumniveauet af PTH, FGF-23 (fibroblast vækstfaktor), calcium og fosfat.

Data fra studier med gentagne doser Rayaldee viser, at gradvis forøgelse af serum-25‑hydroxyvitamin D reducerer cirkulerende iPTH ved at undertrykke iPTH-produktionen i parathyreoideakirtlen. De øgede serum-calcifediolkoncentrationer øger også gradvist serummets totale calcitriol (den mest aktive form for vitamin D).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af Rayaldee blev vurderet i to identiske randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinde multicenterforsøg hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme, kronisk nyresygdom i stadie 3 eller 4 og serum-25‑hydroxyvitamin D-niveauer på mellem 25 og 75 nmol/l. Patienterne blev stratificeret efter stadiet af kronisk nyresygdom og randomiseret i et forhold på 2:1 for at modtage Rayaldee eller et matchende placebo ved sengetid over 26 uger. Dosen af Rayaldee var 30 mikrogram én gang dagligt i de første 12 uger og enten 30 eller 60 mikrogram én gang dagligt i de sidste 14 uger. Dosis blev øget til 60 mikrogram i starten af uge 13, hvis plasmaniveauet af intakt PTH var større end 7,4 pmol/l, serum-25‑hydroxyvitamin D-niveauet var mindre end 162 nmol/l, og serumcalciumniveauet var mindre end 2,4 mmol/l.

I alt 213 patienter blev randomiseret i det ene forsøg (72 modtog placebo og 141 modtog Rayaldee), og 216 patienter blev randomiseret i det andet forsøg (72 modtog placebo og 144 modtog Rayaldee). Forsøgspersonernes gennemsnitsalder var 66 år (i området 25–85), 50 % var mænd, 65 % hvide, 32 % afroamerikanske eller sorte og 3 % andre. Ved forsøgets start havde patienterne sekundær hyperparathyreoidisme og kronisk nyresygdom i stadie 3 (52 %) eller stadie 4 (48 %) uden makroalbuminuri. De mest almindelige årsager til kronisk nyresygdom var diabetes og hypertension, og den gennemsnitlige estimerede glomerulære filtrationshastighed (GFR) var 31 ml/min/1,73 m². Det gennemsnitlige niveau af intakt PTH ved forsøgets start var 13,7 pmol/l for patienter med stadie 3-sygdom (n = 222) og 17,6 pmol/l for patienter med stadie 4-sygdom (n = 207). Gennemsnitligt serumcalcium var 2,3 mmol/l, gennemsnitligt serumfosfor var 1,2 mmol/l, og gennemsnitligt serum‑25‑hydroxyvitamin D var 50 nmol/l. Af de 429 randomiserede patienter gennemførte i alt 354 forsøgspersoner (83 %) disse 26‑uges forsøg, bestående af 182 forsøgspersoner (82 %) med CKD i stadie 3 og 172 forsøgspersoner (83 %) med CKD i stadie 4, og 298 (69 %) blev indskrevet i det efterfølgende forlængelsesstudie.

Den primære analyse sammenlignede andelen af forsøgspersoner, der oplevede mindst en 30 % reduktion i intakt PTH i plasma fra forsøgets start til slutning af forsøget (gennemsnit af uge 20, 22, 24 og 26). En større andel af de patienter, der blev randomiseret til Rayaldee, oplevede mindst en 30 % reduktion i intakt PTH i plasma fra forsøgets start sammenlignet med placebo i begge forsøg [33 % mod 8 % i det første forsøg (P < 0,001) og 34 % mod 7 % i andet forsøg (P < 0,001)].

En beskrivelse af gennemsnitlig (SE) procentvis ændring i intakt PTH i plasma fra studiets start på tværs af studiebesøg i de to forsøg kombineret er vist i **figur 1.** Serum-25‑hydroxyvitamin D-niveauet steg til mindst 75 nmol/l hos henholdsvis 80 % og 83 % af patienterne behandlet med Rayaldee mod 3 % og 7 % af patienterne behandlet med placebo (P < 0,001) i de to forsøg. Gennemsnitlige 25‑hydroxyvitamin D-niveauer ved steady state var 125 og 140 nmol/l for forsøgspersoner, der modtog 30 mikrogram dagligt, og 167 og 172 nmol/l for forsøgspersoner, der modtog 60 mikrogram dagligt, i henholdsvis første og andet forsøg.

Figur 1. Gennemsnitlig (±SE) procentvis ændring fra forsøgets start i intakt PTH i plasma i pr. protokol-populationen (samlede data fra to fase 3-forsøg)

|  |  |
| --- | --- |
| Procentvis ændring fra forsøgets start | PlaceboRayaldee |
|  | Ugers behandling |

Pr. protokol (PP)-populationen bestod af alle patienter med mindst 2 intakte PTH-værdier i de beregnede baseline- og EAP (effektvurderingsperiode)-værdier, som ikke havde en større protokolafvigelse i studiets behandlingsperiode. PP-populationen omfattede 83 % af de randomiserede forsøgspersoner.

Forøgelse af serumcalcium

Patienter randomiseret til Rayaldee oplevede en større gennemsnitlig (SE) forøgelse af serumcalcium (P < 0,001) end patienter, der blev randomiseret til placebo [dvs. 0,05 (0,05) mmol/l med Rayaldee mod 0,025 (0,0075) mmol/l med placebo fra forsøgets start til dets slutning]. Seks forsøgspersoner (2 %) i Rayaldee-behandlingsgruppen og ingen forsøgspersoner (0 %) i placebogruppen have brug for dosisreduktion for protokoldefineret hyperkalcæmi (to på hinanden følgende serumcalciumværdier på over 2,57 mmol/l). I alt 4,2 % af de Rayaldee-behandlede forsøgspersoner og 2,1 % af de placebo-behandlede forsøgspersoner oplevede mindst én stigning i serumcalcium over den øvre normalgrænse (2,62 mmol/l).

Forøgelse af serumfosfor

Patienter randomiseret til Rayaldee oplevede en større gennemsnitlig (SE) forøgelse af serumfosfor end patienter, der blev randomiseret til placebo [dvs. 0,065 (0,001) mmol/l med Rayaldee mod 0,032 (0,013) mmol/l med placebo fra forsøgets start til dets slutning]. Én forsøgsperson (0,4 %) i Rayaldee-behandlingsgruppen oplevede protokoldefineret hyperfosfatæmi (to på hinanden følgende serumfosforværdier > 1,78 mmol/l anset for at være relateret til forsøgsmedicinen) sammenlignet med ingen forsøgspersoner i placebogruppen. I alt 45 % af de Rayaldee-behandlede forsøgspersoner og 44 % af de placebo-behandlede forsøgspersoner oplevede mindst én stigning i serumfosfor over den øvre normalgrænse (1,45 mmol/l).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Calcifediol absorberes let i tarmen. Dets biotilgængelighed fra Rayaldee-formuleringen er ca. 25 %, og de maksimale plasmakoncentrationer nås efter ca. 11 til 32 timer afhængigt af, om administration sker med et måltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold eller i fastende tilstand.

Der er ikke udført noget studie af fødevarers virkning med Rayaldee-doser på 30 mikrogram og 60 mikrogram. Et studie af fødevarers virkning med en supraterapeutisk dosis på 450 mikrogram hos raske forsøgspersoner viste imidlertid en ca. 5‑foldig stigning i maksimal serum-calcifediolkoncentration (Cmax) og en 3,5‑foldig stigning i AUC0-t, når Rayaldee blev administreret med et måltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold sammenlignet med faste.

Steady state-niveauer af serum-25‑hydroxyvitamin D nås efter ca. 3 måneder (se pkt. 5.1).

Fordeling

Calcifediol er i vid udstrækning bundet til plasmaproteiner (> 98 %). Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen er 8,8 l hos raske forsøgspersoner efter en enkelt oral dosis af Rayaldee og 30,1 l hos patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3 eller 4 efter gentagen dosering.

Biotransformation

Produktionen af calcitriol fra calcifediol katalyseres af 1‑alpha-hydroxylase-enzymet, CYP27B1, der findes i nyrerne og alt vitamin D-responsivt væv. CYP24A1, der er til stede i disse væv, kataboliserer både calcifediol og calcitriol til inaktive metabolitter.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for calcifediol er cirka 11 dage hos raske forsøgspersoner efter en enkelt dosis af Rayaldee og cirka 25 dage hos patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3 eller 4 efter dosering én gang dagligt. Udskillelse af calcifediol sker primært via galde og fæces.

Linearitet/non-linearitet

Eksponering for calcifediol øges proportionalt over dosisområdet fra 30 til 90 mikrogram efter gentagen daglig administration af Rayaldee ved sengetid til personer med sekundær hyperparathyreoidisme, kronisk nyresygdom og vitamin D-insufficiens.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Effektiviteten af Rayaldee til kontrollering af forhøjet iPTH er baseret på depotformuleringen, som resulterer i en vedvarende frigivelse af calcifediol, der har vist sig at minimere opregulering af CYP24A1.

En farmakologisk undersøgelse med en enkelt dosis evaluerede virkningen af hastigheden af indgivelsen af calcifediol på sænkningen af iPTH. I denne undersøgelse blev calcifediol enten frigivet hurtigt, via en i.v. bolus, eller gradvist, via depotformuleringen, til forsøgspersoner med sekundær hyperparathyreoidisme, kronisk nyresygdom i stadie 3 eller 4 og D-vitamin-mangel. Resultaterne viste, at frigivelseshastigheden er en vigtig faktor for produktionen af calcitriol, og at den gradvise frigivelse muliggør en mere effektiv behandling af både sekundær hyperparathyreoidisme og den underliggende D-vitamin-mangel.

Desuden blev en enkelt dosis på 900 mikrogram depot-calcifediol sammenlignet med en enkelt oral høj dosis calcifediol med øjeblikkelig frigivelse på 798 mikrogram hos sunde voksne. Depotformuleringen gav en gradvis stigning i calcifediol-koncentrationerne med efterfølgende stigninger i 1,25‑dihydroxyvitamin D og kun beskedne stigninger i det inaktive metaboliske 24,25‑dihydroxyvitamin D. Den oralt indgivne formulering med øjeblikkelig frigivelse gav en hurtig stigning i calcifediol-koncentrationerne med et 3 gange større Tmax og kortere tid til Tmax end ved depotformuleringen. Formuleringen med øjeblikkelig frigivelse gav en akut stigning i 1,25‑dihydroxyvitamin D-koncentrationerne med deraf følgende store stigninger i den inaktive metabolit 24,25‑dihydroxyvitamin D.

Alder, køn og race

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse havde alder, køn og race ingen betydningsfuld indflydelse på steady state-koncentrationen af calcifediol efter administration af Rayaldee.

Nyreinsufficiens

Baseret på populationsfarmakokinetikanalysen var der ingen betydningsfuld forskel i steady state-koncentrationen af calcifediol efter gentagen Rayaldee-indgivelse hos patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3 eller 4.

Leverinsufficiens

Rayaldees farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Der foreligger ingen data.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data.

Andre særlige populationer

Der foreligger ingen data.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Virkninger i ikke-kliniske undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosering blev kun observeret ved eksponeringer, der blev anset for at være tilstrækkeligt ud over den maksimale eksponering for mennesker, hvilket indikerer, at en sådan toksicitet sandsynligvis kun vil opstå ved kronisk overdosering, hvor der kan opstå hyperkalcæmi.

Ingen neoplastiske ændringer, der kunne tilskrives calcifediol, blev observeret ved subkutane doser på 3, 10 og 33 mikrogram/kg/dag i et 26‑ugers studie med rasH2-transgenetiske mus.

Der foreligger ingen data om fertilitet for calcifediol. Der blev ikke observeret nogen effekter i reproduktive fertilitetsstudier med cholecalciferol. Normale endogene niveauer af vitamin D forventes ikke at have nogen skadelige virkninger på fertiliteten.

Den aktive metabolit af calcifediol, calcitriol, viste sig at være teratogen hos kaniner, når den blev givet i doser, der svarer til mere end 9 gange den anbefalede dosis af calcitriol til mennesker. Calcitriol var ikke teratogent hos rotter.

Normale endogene niveauer af cholecalciferol, en forløber for calcifediol, har ingen potentiel mutagen eller kræftfremkaldende aktivitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Fyldstoffet i kapslen indeholder

Paraffin

Paraffinolie

Hypromellose

Glycerolmonostearat

Laurylmacrogolglycerider

Ethanol, vandfri

Butyleret hydroxytoluen

Kapslens skal indeholder

Modificeret stivelse (hydroxypropylstivelse)

Carrageenan

Dinatriumphosphat, vandfri

Sorbitol, flydende, delvist dehydreret (E420)

Brilliant Blue FCF (E133)

Titandioxid

Renset vand

Olie med triglycerider, middelkædelængde (fraktioneret kokosolie) anvendes som smøremiddel under fremstillingen, og spormængder kan være til stede i den endelige formulering.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Efter åbning: 60 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Rund, hvid beholder af højdensitetspolyethylen (HD-PE) med tryk- og drejplastlåg og indvendig varmeforseglet foring og gevind.

Pakningsstørrelser: 30 kapsler eller multipakke med 90 kapsler (3 pakker med 30 kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

100–101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 Paris La Défense Cedex

Frankrig

**Repræsentant**

Vifor Pharma Nordiska AB

Gustav III:s Boulevard 46

169 73 Solna

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62564

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. september 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. december 2023