

Royaldee

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Calcifediol als Calcifediol-Monohydrat

Hilfsstoffe

3.944 mg Ethanol pro Weichkapsel, Natriummonohydrogenphosphat (entsprechend 0.3 mg Natrium pro Weichkapsel), Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (entsprechend 18 mg Sorbitol pro Weichkapsel), Hartparaffin, Glycerolmonostearat 40-55, dickflüssiges Paraffin, Hypromellose, Macrogolglycerollaurate, Butylhydroxytoluol, Hydroxypropylstärke, Carrageen, Brillantblau FCF, Titandioxid, gereinigtes Wasser, Isopropylalkohol, Propylenglykol

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Weichkapsel retardiert zu 30 µg Calcifediol als Calcifediol-Monohydrat:

Ovale, blaue Weichkapsel mit der weissen Prägung „O“

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Royaldee ist zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus (SHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) im Stadium 3 oder 4 und 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten <30 ng/ml indiziert.

Dosierung/Anwendung

Royaldee wird einmal täglich mit einer Anfangsdosis von 30 µg vor dem Schlafengehen eingenommen.

Vor der Einleitung der Behandlung sollte das Serumkalzium unter 2.45 mmol/L (9,8 mg/dl) und das Serumphosphat unter 1.78 mmol/L (5,5 mg/dl) liegen (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

Dosisanpassung/Titration

Nach ungefähr 3 Monaten sollte die Dosis auf 60 µg zur einmal täglichen Einnahme vor dem Schlafengehen erhöht werden, wenn das intakte Parathormon (PTH) über dem gewünschten therapeutischen Bereich bleibt. Vor der Titrierung auf eine höhere Dosis sollte das Serumkalzium unter 2.45 mmol/L (9,8 mg/dl), das Serumphosphat unter 1.78 mmol/L (5,5 mg/dl) und das Serum-25-Hydroxyvitamin D unter 250 nmol/L (100 ng/ml) liegen.

Erhaltungstherapie

Die Erhaltungsdosis von Rayaldee sollte 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentrationen zwischen 75 und 250 nmol/L (30 und 100 ng/ml), intakte PTH-Konzentrationen innerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs, Serumkalzium im Normalbereich und Serumphosphat von weniger als 1.78 mmol/L (5,5 mg/dl) anstreben.

Die Serumkonzentrationen von Kalzium, Phosphat, 25-Hydroxyvitamin D und intaktem PTH sollten spätestens 3 Monate nach Einleitung der Therapie oder nach einer Dosisanpassung und mindestens alle 6 bis 12 Monate kontrolliert werden.

Die Einnahme sollte ausgesetzt werden, wenn das intakte PTH anhaltend abnormal niedrig ist, um das Risiko einer adynamischen Osteopathie zu reduzieren (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen); wenn das Serumkalzium anhaltend über dem Normalbereich liegt, um die mit einer Hyperkalzämie verbundenen Risiken zu vermeiden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen); oder wenn Serum-25-Hydroxyvitamin D anhaltend über 250 nmol/L (100 ng/ml) liegt. Die Behandlung sollte mit einer geringeren Dosierung fortgesetzt werden, nachdem sich die Laborwerte wieder normalisiert haben.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Dosierungsempfehlungen beziehen sich auf erwachsene Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung. Bei der Auswertung der Subgruppen wurde kein Unterschied zwischen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 und Patienten im Stadium 4 beobachtet. Die Sicherheitsendpunkte dieser beiden Subgruppen waren vergleichbar.

Patienten mit CKD-Stadium 5 sowie Patienten unter Dialysebehandlung wurden nicht untersucht. Eine Anwendung von Rayaldee bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. In placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III mit Rayaldee waren 63 % der Gesamtzahl an Patienten ≥ 65 Jahre und 22 % ≥ 75 Jahre alt. Es wurden keine allgemeinen Unterschiede zwischen Studienteilnehmern über 65 Jahren und jüngeren Studienteilnehmern bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Rayaldee beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie

Während der Behandlung mit Rayaldee kann es zu einer Hyperkalzämie kommen (siehe Unerwünschte Wirkungen). Akute Hyperkalzämie kann das Risiko von Herzrhythmusstörungen und Krampfanfällen erhöhen. Chronische Hyperkalzämie kann zu einer generalisierten Gefässverkalkung und Verkalkung von anderen Weichgeweben führen. Schwere Hyperkalzämie kann eine Notfallbehandlung erforderlich machen.

Hyperkalzämie kann durch die gleichzeitige Verabreichung von hohen Dosen kalziumhaltiger Präparate, Thiaziddiuretika oder anderen Vitamin-D-Präparaten verschlimmert werden. Unter diesen Umständen sind möglicherweise eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziums und Anpassungen der Rayaldee-Dosis notwendig. Darüber hinaus kann die hohe Aufnahme von Kalzium in Verbindung mit der Einnahme von Vitamin-D-Präparaten zu Hyperkalzurie führen. Patienten mit einer Vorgeschichte von Hyperkalzämie vor der Einleitung der Therapie mit Rayaldee sollten während der Therapie noch häufiger auf eine mögliche Hyperkalzämie kontrolliert werden. Patienten sollten über die Symptome von erhöhtem Serumkalzium aufgeklärt werden, die Müdigkeitsgefühl, eingeschränktes Denkvermögen, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, gesteigertes Durstgefühl, erhöhter Harndrang und Gewichtsverlust umfassen.

Eine erhöhte Phosphataufnahme in Verbindung mit der Einnahme von Vitamin-D-Präparaten kann zu Hyperphosphatämie führen.

Patienten mit einer Vorgeschichte von Hyperphosphatämie vor der Einleitung der Therapie mit Rayaldee sollten während der Therapie noch häufiger auf eine mögliche Hyperphosphatämie kontrolliert werden.

Toxizität von Digitalis-Präparaten

Hyperkalzämie kann unabhängig von der Ursache, einschliesslich einer mit Rayaldee assoziierten Hyperkalzämie, das Risiko einer Digitalis-Toxizität erhöhen (siehe Interaktionen). Patienten, die gleichzeitig Rayaldee und Digitalis-Präparate erhalten, sollten auf ein erhöhtes Serumkalzium sowie auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität überwacht werden. Die Kontrollen sollten häufiger durchgeführt werden, wenn die Therapie mit Rayaldee eingeleitet oder die Dosis von Rayaldee angepasst wird (siehe Dosierung/Anwendung).

Adynamische Osteopathie

Adynamische Osteopathie mit daraus resultierender erhöhter Gefahr von Frakturen kann sich entwickeln, wenn die Konzentrationen des intakten PTH über längere Zeit übermässig unterdrückt werden. Die Konzentrationen des intakten PTH sollten kontrolliert und die Royaldee-Dosis ggf. angepasst werden (siehe Dosierung/Anwendung).

Dieses Arzneimittel enthält 3.944 mg Alkohol (Ethanol) pro Weichkapsel. Die Menge in einer Weichkapsel dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Weichkapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 18 mg Sorbitol pro Weichkapsel.

Interaktionen

Es wurden keine spezifischen Studien mit Royaldee zur Erfassung von möglichen Interaktionen durchgeführt.

CYP3A Hemmer: Cytochrom-P450-Hemmer, wie z. B. Ketoconazol, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol, können am Vitamin-D-Stoffwechsel beteiligte Enzyme (CYP24A1 und CYP27B1) hemmen und die Calcifediolkonzentrationen im Serum verändern. Die Royaldee-Dosis muss möglicherweise angepasst und die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin-D, intaktem PTH und Kalzium müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine gleichzeitige Therapie mit einem starken CYP3A4-Hemmer beginnt oder absetzt.

Thiaziddiuretika: Thiaziddiuretika senken die Ausscheidung von Kalzium über den Urin und können das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Thiaziddiuretika und Royaldee kann Hyperkalzämie verursachen. Bei dieser Begleitmedikation muss das Serumkalzium der Patienten möglicherweise häufiger kontrolliert werden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

Digitalis-Präparate: Hyperkalzämie kann während der Behandlung mit Royaldee auftreten, wodurch das Risiko einer Digitalis-Toxizität erhöht wird (Risiko von Arrhythmien). Patienten, die Herzglykoside erhalten, müssen überwacht werden (EKG, Serumkalzium, siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

Cholestyramin: Cholestyramin vermindert die Aufnahme fettlöslicher Vitamine im Darm und kann die Aufnahme von Calcifediol (Wirkstoff von Rayaldee) beeinträchtigen. Die Rayaldee-Dosis muss möglicherweise angepasst und die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin-D, intaktem PTH und Kalzium müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine gleichzeitige Therapie mit Cholestyramin beginnt oder absetzt.

Sonstige Arzneimittel: Phenobarbital oder andere Antiepileptika bzw. andere Präparate, die die mikrosomale Hydroxylierung stimulieren (CYP24A1 und CYP27B1 Induktoren), senken die Halbwertszeit von Calcifediol, dem Wirkstoff von Rayaldee. Die Rayaldee-Dosis muss möglicherweise angepasst und die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin-D, intaktem PTH und Kalzium müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine gleichzeitige Therapie mit Phenobarbital oder anderen Antiepileptika beginnt oder absetzt.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Calcifediol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Präklinische Daten).

Rayaldee darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Calcifediol aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich wäre.

Die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf Mutter und Kind während der Wehen und der Geburt sind nicht bekannt.

Stillzeit

Wenige verfügbare Daten deuten darauf hin, dass Calcifediol in geringem Masse in die Muttermilch übergeht. Bei der Verabreichung von Rayaldee bei stillenden Müttern ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Calcifediol Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit beim Menschen hat. Calcifediol zeigte keine signifikanten Effekte auf die Fruchtbarkeit in Ratten.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Rayaldee hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Unerwünschte Wirkungen

Das aktuelle Sicherheitsprofil von Rayaldee basiert auf einer Gesamtzahl von 435 Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung (CKD) und sekundärem Hyperparathyreoidismus (SHPT), die Rayaldee über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen erhielten.

Die im Rahmen von Studien am häufigsten auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (ADR) waren Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Die Klassifizierung der Häufigkeit beruht auf folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($< 1/10$, $\geq 1/100$), gelegentlich ($< 1/100$, $\geq 1/1'000$), selten ($< 1/1000$, $\geq 1/10'000$), sehr selten ($< 1/10'000$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: erhöhtes Phosphat im Blut, Hyperkalzämie

Gelegentlich: verminderter Appetit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Übelkeit, Diarrhö

Gelegentlich: Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie

Anstieg von Serumkalzium

Bei den mit Rayaldee behandelten Patienten kam es zu einem höheren mittleren (\pm SE) Anstieg von Serumkalzium ($p < 0,001$) als bei den mit einem Placebo behandelten Patienten [d. h., $0,05 (\pm 0,05)$ mmol/l bei Behandlung mit Rayaldee vs. $0,025 (\pm 0,0075)$ mmol/l bei Behandlung mit einem Placebo, von der Baseline bis zum Studienende]. Sechs Studienteilnehmer (2 %) der Rayaldee-Behandlungsgruppe und keine Studienteilnehmer (0 %) der Placebo-Gruppe benötigten eine Senkung der Dosis aufgrund der im Prüfplan definierten Hyperkalzämie (Serumkalziumwerte über 2,57 mmol/l bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen). Bei insgesamt 4,2 % der mit Rayaldee behandelten Studienteilnehmer und 2,1 % der mit einem Placebo behandelten Patienten kam es zu mindestens 1 Anstieg von Serumkalzium über der Obergrenze des Normalbereichs (2,62 mmol/l).

Anstieg von Serumphosphat

Bei den mit Rayaldee behandelten Patienten kam es zu einem höheren mittleren (\pm SE) Anstieg von Serumphosphat als bei den mit einem Placebo behandelten Patienten [d. h., 0,065 (\pm 0,001) mmol/l bei Behandlung mit Rayaldee vs. 0,032 (\pm 0,013) mmol/l bei Behandlung mit einem Placebo, von der Baseline bis zum Studienende]. Bei einem Studienteilnehmer (0,4 %) der Rayaldee-Behandlungsgruppe kam es zu der im Prüfplan definierten Hyperphosphatämie (Serumphosphatwerte von $>$ 1,78 mmol/l bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen, die mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht wurden), während es in der Placebo-Gruppe zu keiner Hyperphosphatämie kam. Bei insgesamt 45 % der mit Rayaldee behandelten Studienteilnehmer und 44 % der mit einem Placebo behandelten Patienten kam es mindestens zu einem Anstieg von Serumphosphat über der Obergrenze des Normalbereichs (1,45 mmol/l).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Eine Überdosierung von Calcifediol kann jedoch zu Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Hyperphosphatämie und einer übermässigen Unterdrückung von PTH führen (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

Anzeichen und Symptome

Im Falle einer Überdosierung müssen die Anzeichen und Symptome einer Hyperkalzämie (erhöhtes Serumkalzium) überwacht und ein Arzt darüber informiert werden. Eine entsprechende Behandlung sollte eingeleitet werden.

Häufige Symptome einer Überdosierung von Vitamin D sind u. a. Verstopfung, verminderter Appetit, Dehydrierung, Müdigkeit, Reizbarkeit, Muskelschwäche und Erbrechen.

Behandlung

Die Behandlung einer akuten, versehentlichen Überdosierung mit Rayaldee sollte in allgemeinen unterstützenden Massnahmen bestehen. Wenn die Überdosierung schnell erkannt wird, sollte Erbrechen herbeigeführt oder eine Magenspülung durchgeführt werden, um eine weitere Aufnahme zu verhindern. Serumkalzium sollte in Serienmessungen bestimmt und jede

elektrokardiographische Anomalie aufgrund von Hyperkalzämie beurteilt werden. Die zusätzliche Gabe von Kalzium sollte abgesetzt werden. Bei anhaltendem und deutlich erhöhtem Serumkalzium wird eine medizinische Standardversorgung empfohlen.

Es kommt durch die Dialyse zu keiner signifikanten Entfernung von Calcifediol.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

H05BX05

Wirkungsmechanismus

Calcifediol (25-Hydroxyvitamin-D3) ist ein Prohormon der aktiven Form von Vitamin D3, Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin-D3). Calcifediol wird hauptsächlich in der Niere durch Cytochrom P450 27B1 (CYP27B1), auch 1-alpha Hydroxylase genannt, in Calcitriol umgewandelt. Calcitriol bindet an den Vitamin-D-Rezeptor in Zielgeweben und aktiviert die Vitamin-D-Signalwege, was zu einer erhöhten Aufnahme von Kalzium und Phosphat im Darmtrakt und einer verminderten Synthese des Parathormons in den Nebenschilddrüsen führt.

Pharmakodynamik

In klinischen Studien waren erhöhte Serumgesamtwerte von 25-Hydroxyvitamin D nach wiederholter Verabreichung von Rayaldee mit einer entsprechenden Erhöhung der Gesamtserumkonzentration von 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum und einer Verringerung des intakten PTH im Blutkreislauf innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Behandlung assoziiert (siehe Klinische Wirksamkeit).

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rayaldee wurden im Rahmen von zwei identischen, multizentrischen, randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien mit Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D zwischen 25 und 75 nmol/L (10 und 30 ng/ml) untersucht. Die Patienten wurden auf Basis des Stadiums ihrer chronischen Nierenerkrankung stratifiziert und in einem Verhältnis von 2:1 für die Behandlung mit Rayaldee oder einem entsprechenden Placebo randomisiert. Die Prüfbehandlung wurde über einen Zeitraum von 26 Wochen vor dem Schlafengehen eingenommen. In den ersten 12 Wochen wurde Rayaldee mit einer Dosis von 30 µg einmal täglich und während der letzten 14 Wochen mit einer Dosis von 30 oder 60 µg einmal täglich eingenommen. Zu Beginn der Woche 13 wurde die Dosis auf 60 µg

erhöht, wenn die Plasmakonzentration des intakten PTH über 7.4 pmol/L (70 pg/ml), die Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D unter 162 nmol/L (65 ng/ml) und die Serumkonzentration von Kalzium unter 2.4 nmol/L (9,8 mg/dl) lagen.

In der ersten Studie wurden 213 Patienten randomisiert (72 erhielten das Placebo und 141 erhielten Rayaldee) und in der zweiten Studie wurden 216 Patienten randomisiert (72 erhielten das Placebo und 144 erhielten Rayaldee). Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 66 Jahre (Intervall: 25–85), 50 % der Studienteilnehmer waren männlich und die ethnische Herkunft verteilte sich wie folgt: 65 % weiss, 32 % afroamerikanisch oder schwarz und 3 % sonstige. Zu Beginn der Studie (Baseline) litten die Patienten an sekundärem Hyperparathyreoidismus und einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 3 (52 %) oder Stadium 4 (48 %) ohne Makroalbuminurie. Die häufigsten Ursachen für die chronische Nierenerkrankung waren Diabetes und Hypertonie und die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) betrug 31 ml/min/1,73m². Der mittlere Baseline-Wert des intakten PTH war 13.7 pmol/L (130 pg/ml) bei Patienten mit Stadium-3-Erkrankung (n = 222) und 17.6 pmol/L (166 pg/ml) bei Patienten mit Stadium-4-Erkrankung (n = 207). Das mittlere Serumkalzium betrug 2.3 mmol/L (9,2 mg/dl), das mittlere Serumphosphat 1.2 mmol/L (3,7 mg/dl) und das mittlere Serum-25-Hydroxyvitamin D 50 nmol/L (20 ng/ml). Von den 429 randomisierten Patienten beendeten insgesamt 354 Studienteilnehmer (83 %) diese 26-wöchigen Studien, wobei es sich dabei um 182 Studienteilnehmer (82 %) mit CKD im Stadium 3 und 172 Studienteilnehmer (83 %) mit CKD im Stadium 4 handelte. 298 Patienten (69 %) wurden in die im Anschluss durchgeführte Verlängerungsstudie aufgenommen.

In der primären Analyse wurde der Anteil an Patienten verglichen, bei denen es im Zeitraum von der Baseline bis zum Studienende zu einer Senkung des intakten PTH im Plasma von mindestens 30 % kam (Durchschnittswert aus den Wochen 20, 22, 24 und 26). In beiden Studien war bei den mit Rayaldee behandelten Patienten der Anteil derjenigen, bei denen es zu einer Senkung des intakten PTH im Plasma von mindestens 30 % kam, grösser als bei den Patienten, die das Placebo erhielten [33 % vs. 8 % in der ersten Studie ($p < 0,001$) und 34 % vs. 7 % in der zweiten Studie ($p < 0,001$)].

Die Daten der Studienteilnehmer, die im Rahmen der beiden Studien das Placebo oder Rayaldee erhalten hatten, wurden eingestuft nach dem mittleren Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D nach der Behandlung (EAP) und in Quintile eingeteilt. Quintil 1 ist definiert als die Teilnehmer mit den geringsten Serumspiegeln und die Quintile 2–5 als die mit zunehmend höheren Spiegel. Der mittlere (SE) Gesamt-Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D betrug 34,7 (1) nmol/l (13,9 (0,4) ng/mL) für Quintil 1, 65,4 (1,5) nmol/l (26,2 (0,6) ng/mL) für Quintil 2, 126,8 (2) nmol/l (50,8 (0,8) ng/mL) für Quintil 3, 172 (1,5) nmol/l (68,9 (0,6) ng/mL) für Quintil 4 und 230,9 (3,5) nmol/l (92,5 (1,4) ng/mL) für Quintil 5. Der Anteil der Teilnehmer, die mit dem Placebo behandelt worden waren,

betrug in Quintil 1 96 % und in Quintil 2 76 %. Es gab keine Teilnehmer, die das Placebo erhalten hatten, in den Quintilen 3–5. Die Daten der Quintile 2–5 wurden mit den Daten von Quintil 1 verglichen. Die mittleren (SE) PTH-Plasmaspiegel zeigten in den Quintilen 1 und 2 einen Aufwärtstrend während der Behandlung, sie sanken jedoch ($p < 0,05$) progressiv in den drei oberen Quintilen. Das mittlere intakte PTH nach der Behandlung betrug 17,6 (1) pmol/l (165,9 (9,6) pg/mL) im Quintil 1, es war jedoch signifikant niedriger ($p < 0,001$) in den Quintilen 3–5 und erreichte 12,2 (0,7) pmol/l (115,4 (6,4) pg/ml), 10,7 (0,5) pmol/l (101,5 (5,1) pg/ml) bzw. 10,3 (0,5) pmol/l (97,1 (4,7) pg/ml). Diese Analyse hat gezeigt, dass die mittlere Verringerung von intaktem PTH in Plasma kontinuierlich proportional zur Zunahme des mittleren gesamten 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels im Serum war und dass die gewünschten Verringerungen des intakten PTH bei CKD-Patienten einen Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D höher als 125 nmol/l (50 ng/mL) erfordern.

Pharmakokinetik

Absorption

Mit den Dosen 30 µg und 60 µg Rayaldee wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Nahrungsmitteln auf die Absorption durchgeführt. Jedoch zeigte eine Studie mit einer supratherapeutischen Dosis von 450 µg bei gesunden Studienteilnehmern einen Anstieg der maximalen Serumkonzentration von Calcifediol (C_{max}) auf das 5-Fache und einen Anstieg des AUC_{0-t} -Werts auf das 3,5-Fache, wenn Rayaldee mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit eingenommen wurde, im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand.

Steady-state-Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D wurden nach etwa 3 Monaten erreicht (siehe Klinische Wirksamkeit).

Distribution

Calcifediol bindet in sehr hohem Masse an Plasmaproteine (> 98 %). Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 8,8 l bei gesunden Studienteilnehmern nach einer Einnahme einer Einzeldosis Rayaldee und 30,1 l bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 nach wiederholter Einnahme von Rayaldee.

Metabolismus

Die Bildung von Calcitriol aus Calcifediol wird durch das 1-alpha-Hydroxylase-Enzym (CYP27B1) katalysiert, das in der Niere und anderen Geweben exprimiert wird. CYP24A1, welches in allen Vitamin-D-ansprechbaren Geweben exprimiert wird, baut sowohl Calcifediol als auch Calcitriol zu inaktiven Metaboliten ab.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Calcifediol beträgt etwa 11 Tage bei gesunden Studienteilnehmern nach einer Einzeldosis Rayaldee und etwa 25 Tage bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 nach wiederholter einmal täglicher Einnahme von Rayaldee. Calcifediol wird primär über die Galle oder den Stuhl ausgeschieden.

Linearität/Nicht Linearität

Die Exposition gegenüber Calcifediol steigt bei Studienteilnehmern mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, chronischer Nierenerkrankung und Vitamin-D-Mangel proportional im Dosierungsbereich von 30 bis 90 µg nach wiederholter täglicher Einnahme von Rayaldee vor dem Schlafengehen.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse wies darauf hin, dass Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keine bedeutsamen Auswirkungen auf Steady-state-Konzentrationen von Calcifediol nach Einnahme von Rayaldee haben.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde die Pharmakokinetik von Rayaldee nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse wies darauf hin, dass bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 kein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Steady-state-Konzentrationen von Calcifediol nach wiederholter Einnahme von Rayaldee bestand.

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Präklinische Daten

Langzeittoxizität (bzw. Toxizität bei wiederholter Verabreichung)

In einer 13-wöchigen Studie zur oralen Toxizität an Beagle-Hunden wurde Calcifediol in Rayaldee (retardiert) in einer Dosierung von einmal täglich 1,5, 3,0 und 4,5 µg/kg/Tag und Calcifediol (sofortige Wirkstofffreisetzung) in einer Dosierung von einmal täglich 2,8 und 4,2 µg/kg/Tag verabreicht. Bei Dosierungen bis zu 4,5 µg/kg/Tag Rayaldee (Expositionsgrenzwert Tier/Mensch

basierend auf der mittleren C_{last} [letzte gemessene Plasmakonzentration in ng/ml] = 2,9× bei weiblichen und 2,1× bei männlichen Tieren) und 4,2 µg/kg/Tag Calcifediol mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (Expositionsgrenzwert Tier/Mensch basierend auf der mittleren C_{last} [ng/ml]) = 2,4× bei weiblichen und 2,2× bei männlichen Tieren) wurden keine behandlungsbedingten Befunde erhoben.

In einer weiteren 13-wöchigen Studie an Hunden mit höheren Dosierungen, einschliesslich solcher oberhalb der maximal tolerierten Dosis wurden Toxizitäten, wie z. B. Mineralisierung von Gefässen und Weichgewebe beobachtet. Diese stimmen mit den übermässigen pharmakologischen Effekten von Vitamin-D-Analoga überein.

Mutagenität

Es wurden keine *In-vitro*- oder *In-vivo*-Mutagenitätsstudien mit Rayaldee durchgeführt. Es wurden keine genotoxischen oder mutagenen Auswirkungen von Calcifediol berichtet.

Karzinogenität

Es wurden keine neoplastischen Veränderungen bei subkutanen Dosen von 3, 10 und 33 µg/kg/Tag im Rahmen einer 26-wöchigen Studie mit transgenischen rasH2-Mäusen beobachtet, die auf Calcifediol zurückzuführen waren (Expositionsgrenzwert Tier/Mensch basierend auf der mittleren C_{last} [ng/ml]) = 3,6× bei weiblichen und 5,7× bei männlichen Tieren).

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine reproduktionstoxikologischen Untersuchungen mit Rayaldee durchgeführt.

Bei der oralen Verabreichung von Calcifediol an trächtige Kaninchen von 6. bis 18. Tag der Trächtigkeit wurden bei Dosierungen von 25 und 50 µg/kg/Tag in den viszeralen und skelettalen Untersuchungen der Nachkommen teratogene Effekte beobachtet. Eine Dosis von 5 µg/kg/Tag war nicht teratogen. In einer ähnlichen Studie an Ratten war Calcifediol in Dosierungen von bis zu 60 µg/kg/Tag nicht teratogen.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach dem Öffnen der Flasche 60 Tage haltbar.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15-25°C) lagern.
Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Nicht zutreffend.

Zulassungsnummer

67614 (Swissmedic)

Packungen

Flasche mit 30 Weichkapseln [B]

ZulassungsinhaberIn

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd., St Gallen

Stand der Information

August 2020