

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Royaldee, 30 Mikrogramm, Weichkapsel retardiert

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine retardierte Weichkapsel enthält 30 Mikrogramm Calcifediol in Form von Calcifediolmonohydrat.

Wirkstoff: Calcifediol.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine retardierte Weichkapsel enthält 18 mg Sorbitol (E 420) und 3,944 mg Alkohol (Ethanol) pro Kapsel, was 0,014 mg/mg (1,4 % w/w) entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel retardiert

Blaue, ovale Weichkapseln, 11,7 mm mal 6,4 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

RAYALDEE ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Anfangsdosis von Royaldee beträgt 30 Mikrogramm, zur einmal täglichen Einnahme vor dem Schlafengehen und mindestens 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit.

Vor der Einleitung der Behandlung sollte das Serumcalcium unter 2,45 mmol/l und das Serumphosphat unter 1,78 mmol/l liegen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach ungefähr 3 Monaten sollte die Dosis auf 60 Mikrogramm zur einmal täglichen Einnahme vor dem Schlafengehen und mindestens 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit erhöht werden, wenn das intakte PTH weiterhin oberhalb des gewünschten und für den jeweiligen Patienten individualisierten therapeutischen Bereichs liegt. Vor der Titrierung auf eine höhere Dosis sollte das Serumcalcium unter 2,45 mmol/l, das Serumphosphat unter 1,78 mmol/l und das Serum-25-Hydroxyvitamin-D unter 162 nmol/l liegen.

Die Erhaltungsdosis von Royaldee sollte Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen zwischen 75 und 250 nmol/l, intakte Parathormon(PTH)-Konzentrationen innerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs, Serumcalcium im Normalbereich und Serumphosphat von weniger als 1,78 mmol/l anstreben. Die Konzentrationen von Serumcalcium, Serumphosphat, Serum-25-Hydroxyvitamin-D und intaktem PTH sollten spätestens 3 Monate nach Einleitung der Therapie oder nach einer Dosisanpassung und im weiteren Verlauf mindestens alle 6 bis 12 Monate kontrolliert werden.

Die Einnahme von Royaldee sollte ausgesetzt werden,

- wenn das intakte PTH anhaltend abnormal niedrig ist, um das Risiko einer adynamen Osteopathie zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4),
  - wenn das Serumcalcium anhaltend über dem Normalbereich liegt, um die mit einer Hypercalcämie verbundenen Risiken zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4)
  - oder wenn das Serum-25-Hydroxyvitamin-D anhaltend über 250 nmol/l liegt.
- Die Behandlung sollte mit einer geringeren Dosierung fortgesetzt werden, nachdem die Laborwerte sich wieder normalisiert haben.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Royaldee bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. In placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III zu Royaldee waren 63 % der untersuchten Patienten  $\geq 65$  Jahre und 22 %  $\geq 75$  Jahre alt. Es wurden keine Unterschiede zwischen Studienteilnehmern über 65 Jahren und jüngeren Studienteilnehmern bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Royaldee beobachtet.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Royaldee bei der Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten vor.

### Hinweise zur Anwendung

Royaldee ist zur Einnahme bestimmt.

Die Kapseln sollten unzerkaut geschluckt werden.

Die Retardkapsel sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen und mindestens 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Hypercalcämie und Hyperphosphatämie

Während der Behandlung mit Royaldee kann es zu einer Hypercalcämie kommen (siehe Abschnitt 4.2). Akute Hypercalcämie kann das Risiko von Herzrhythmusstörungen und Krampfanfällen erhöhen. Chronische Hypercalcämie kann zu Gefäßverkalkungen und Verkalkungen anderer Weichteile führen. Eine schwere Hypercalcämie kann eine Notfallbehandlung erforderlich machen. Eine Hypercalcämie kann durch die gleichzeitige Verabreichung von hohen Dosen calciumhaltiger Präparate, Thiaziddiuretika oder anderer Vitamin-D-Präparate verschlimmert werden. In diesen klinischen Situationen sind möglicherweise eine engmaschigere Kontrolle des Serumcalciums und eine An-

passung der Royaldee-Dosis notwendig. Patienten mit einer anamnestischen Hypercalcämie vor Einleitung der Therapie mit Royaldee sollten während der Therapie häufiger auf eine mögliche Hypercalcämie kontrolliert werden. Bei einer chronischen Nierenerkrankung kann eine vermehrte Calciumaufnahme in Verbindung mit der Einnahme von Vitamin-D-Präparaten zu einer Hypercalcurie führen.

Patienten sollten über die Symptome von erhöhtem Serumcalcium aufgeklärt werden. Eine vermehrte Phosphataufnahme in Verbindung mit der Einnahme von Vitamin-D-Präparaten kann zu einer Hyperphosphatämie führen.

Patienten mit einer anamnestischen Hyperphosphatämie vor Einleitung der Therapie mit Royaldee, sollten während der Therapie häufiger auf eine mögliche Hyperphosphatämie kontrolliert werden.

### Toxizität von Digitalis

Hypercalcämie kann unabhängig von der Ursache das Risiko einer Digitalisintoxikation erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die gleichzeitig Royaldee und Digitalispräparate erhalten, sollten auf erhöhtes Serumcalcium sowie auf Anzeichen und Symptome einer Digitalisintoxikation überwacht werden. Die Kontrollen sollten häufiger durchgeführt werden, wenn die Therapie mit Royaldee eingeleitet oder die Dosis von Royaldee angepasst wird (siehe Abschnitt 4.5).

### Adyname Osteopathie

Eine adyname Osteopathie mit einem daraus resultierenden erhöhten Risiko für 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 Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Dosierempfehlungen beziehen sich auf erwachsene Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung. Bei einer Subgruppen-Auswertung wurde kein Unterschied der Effektivität zwischen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 und Patienten im Stadium 4 beobachtet. Die Sicherheitsendpunkte dieser beiden Subgruppen waren vergleichbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Royaldee bei der Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium wurden nicht untersucht.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. In placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III zu Royaldee waren 63 % der untersuchten Patienten  $\geq 65$  Jahre und 22 %  $\geq 75$  Jahre alt. Es wurden keine Unterschiede zwischen Studienteilnehmern über 65 Jahren und jüngeren Studienteilnehmern bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Royaldee beobachtet.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten vor.

# Royaldee, 30 Mikrogramm, Weichkapsel retardiert

Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit  
Nicht zutreffend.

Laboruntersuchungen  
Es liegen keine Daten vor.

Auffällige Laborbefunde  
Es liegen keine Daten vor.

## Warnhinweise hinsichtlich sonstiger Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält 18 mg Sorbitol (E 420) pro Kapsel, was 0,064 mg/mg entspricht. Die Menge an Alkohol (Ethanol) in einer retardierten 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 Kapsel und ist somit praktisch „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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 Konzentrationen von Serum-25-Hydroxyvitamin-D, intaktem PTH und Serumcalcium müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit einem starken CYP3A4-Hemmer beginnt oder absetzt.

Thiazide: Thiazide senken die Ausscheidung von Calcium über den Urin und können das Risiko für eine Hypercalcämie erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Thiaziden und Royaldee kann eine Hypercalcämie verursachen. Bei dieser Begleitmedikation muss das Serumcalcium der Patienten möglicherweise häufiger kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digitalis: Während der Behandlung mit Royaldee kann eine Hypercalcämie auftreten, wodurch das Risiko einer Digitalisintoxikation erhöht wird (Risiko von Arrhythmien). Patienten, die Herzglykoside erhalten, müssen überwacht werden (EKG, Serumcalcium-Konzentrationen, siehe Abschnitt 4.4).

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

Sonstige Wirkstoffe: Phenobarbital oder andere Antikonvulsiva bzw. andere Präparate, die die mikrosomale Hydroxylierung sti-

mulieren, senken die Halbwertszeit von Calcifediol, dem Wirkstoff von Royaldee. Die Royaldee-Dosis muss möglicherweise angepasst und die Konzentrationen von Serum-25-Hydroxyvitamin-D, intaktem PTH und Serumcalcium müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit Phenobarbital oder anderen Antikonvulsiva beginnt oder absetzt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Calcifediol bei Schwangeren vor. Royaldee sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert eine Behandlung mit Calcifediol und der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Vitamin D in therapeutischen Dosen eine teratogene Wirkung beim Menschen hat. Der empfohlene Tagesbedarf an Vitamin D während der Schwangerschaft und Stillzeit entspricht den nationalen Richtlinien und liegt bei etwa 600 I.E. (dies entspricht 15 Mikrogramm Cholecalciferol) und sollte 4000 I.E. (100 Mikrogramm Cholecalciferol) nicht überschreiten.

Eine Überdosierung mit Vitamin D während der Schwangerschaft muss vermieden werden, da eine länger anhaltende Hypercalcämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supravulvulärer Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann.

### Stillzeit

Über den Übergang von Calcifediol/Metaboliten in die Muttermilch liegen nur unzureichende Informationen vor. Dies sollte bei der Verabreichung von zusätzlichem Vitamin D an das gestillte Kind berücksichtigt werden.

Bei der Entscheidung, ob abgestillt oder die Royaldee-Therapie beendet/abgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter abzuwägen.

### Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Calcifediol Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen hat.

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

Royaldee hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die im Rahmen von Studien am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (ADR) waren erhöhtes Phosphat im Blut, Hypercalcämie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

### Tabelle der Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht zutreffend.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

Allerdings kann eine Überdosierung von Calcifediol zu Hypercalcämie, Hypercalcurie, Hyperphosphatämie und einer übermäßigen Unterdrückung von PTH führen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Überdosierung müssen die Anzeichen und Symptome von Hypercalcämie (Serumcalcium-Konzentrationen) überwacht und ein Arzt darüber informiert werden. Eine entsprechende Behandlung sollte eingeleitet werden.

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	erhöhtes Phosphat im Blut Hypercalcämie	verminderter Appetit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung Übelkeit Diarrhoe	abdominale Beschwerden Mundtrockenheit Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl Kopfschmerz

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

Die Behandlung einer akuten, versehentlichen Überdosierung von Royaldee sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen. Wenn die Überdosierung schnell erkannt wird, sollte Erbrechen herbeigeführt oder eine Magenspülung durchgeführt werden, um eine weitere Resorption zu verhindern. Die Serumcalcium-Konzentration sollte wiederholt bestimmt werden und jede EKG-Abweichung aufgrund von Hypercalcämie sollte beurteilt werden. Die zusätzliche Gabe von Calcium sollte abgesetzt werden. Bei anhaltend und deutlich erhöhten Serumcalcium-Konzentrationen wird eine medizinische Standardversorgung empfohlen.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Nebenschilddrüsenhormonantagonisten, ATC-Code: H05BX05

Calcifediol (25-Hydroxyvitamin-D<sub>3</sub>) ist ein Prohormon der aktiven Form von Vitamin D<sub>3</sub>, Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub>). RAYALDEE ist eine oral einzunehmende Calcifediol-Formulierung mit retardierter Wirkstofffreisetzung, die das Serum-25-Hydroxyvitamin-D stufenweise erhöht. Dies führt zu einem allmählichen Anstieg der Konzentration von Serum-1,25-Dihydroxyvitamin D, um eine wirksame und anhaltende Senkung einer erhöhten PTH-Konzentration im Blut zu erreichen. Im Gegensatz zu nativem Vitamin D muss Calcifediol nicht in der Leber metabolisiert werden. Calcitriol im Blutkreislauf stammt von Calcifediol, nachdem dieses durch das Cytochrom P450 27B1 (CYP27B1) – einschließlich in den Nieren – umgewandelt wurde. Calcitriol im Blutkreislauf bindet an den Vitamin-D-Rezeptor in Zielgeweben und aktiviert auf Vitamin-D ansprechende Signalwege, was zu einer verminderten Synthese des Parathormons in den Nebenschilddrüsen und zu einer erhöhten Aufnahme von Calcium und Phosphat im Darmtrakt führt. Die Umwandlung von Calcifediol in Calcitriol in der Niere wird durch Elemente der Knochenmineralstoffachse streng reguliert, darunter Serum-PTH, Fibroblasten-Wachstumsfaktor FGF-23, Calcium und Phosphat.

Daten aus Studien mit wiederholten Dosen von RAYALDEE zeigen, dass eine stufenweise Erhöhung von Serum-25-Hydroxyvitamin-D die Konzentration von iPTH im Blutkreislauf senkt. Dies geschieht durch die Unterdrückung der Bildung von iPTH in der Nebenschilddrüse. Die erhöhten Calcifediol-Konzentrationen im Serum bewirken zudem einen allmählichen Anstieg von Gesamt-Calcitriol im Serum (der aktivsten Form von Vitamin D).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Royaldee 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 untersucht. Die Patienten wurden auf Basis der chronischen Nierenerkrankung stratifiziert und in einem Verhältnis von 2:1 für die Behandlung mit Royaldee oder einem entsprechenden Placebo randomisiert. Die Prüfmedikation wurde über einen Zeitraum von 26 Wochen vor dem Schlafengehen eingenommen. In den ersten 12 Wochen wurde Royaldee mit einer Dosis von 30 Mikrogramm einmal täglich und während der letzten 14 Wochen mit einer Dosis von 30 oder 60 Mikrogramm einmal täglich eingenommen. Zu Beginn von Woche 13 wurde die Dosis auf 60 Mikrogramm erhöht, wenn die Plasmakonzentration des intakten PTH über 7,4 pmol/l, die Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin-D unter 162 nmol/l und die Serumkonzentration von Calcium unter 2,4 mmol/l lag.

In der ersten Studie wurden 213 Patienten randomisiert (72 erhielten ein Placebo und 141 erhielten Royaldee) und in der zweiten Studie wurden 216 Patienten randomisiert (72 erhielten ein Placebo und 144 erhielten Royaldee). Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 66 Jahre (Bereich 25–85), 50 % der Studienteilnehmer waren männlich, die ethnische Herkunft verteilte sich wie folgt: 65 % weiß, 32 % afroamerikanisch oder schwarz und 3 % Sonstige. Zu Beginn der Studie (Baseline) wiesen die Patienten einen sekundären Hyperparathyreoidismus und eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 3 (52 %) oder Stadium 4 (48 %) ohne Makroalbuminurie auf. Die häufigsten Ursachen für die chronische Nierenerkrankung waren Diabetes mellitus und Hypertonie. Die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) betrug 31 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Der mittlere Baseline-Wert des intakten PTH betrug 13,7 pmol/l bei Patienten im Stadium 3 (n = 222) und 17,6 pmol/l bei Patienten im Stadium 4 (n = 207) der chronischen Nierenerkrankung. Das mittlere Serumcalcium betrug 2,3 mmol/l, das mittlere Serumphosphat 1,2 mmol/l und das mittlere Serum-25-Hydroxyvitamin-D 50 nmol/l. Von den 429 randomisierten Patienten beendeten insgesamt 354 Studienteilnehmer (83 %) diese 26-wöchigen Studien, dabei handelte es sich um 182 Studienteilnehmer (82 %) mit CKD im Stadium 3 und 172 Studienteilnehmern (83 %) mit CKD im Stadium 4; 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 vom Studienbeginn 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 Royaldee 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 ein Placebo erhielten [33 % vs. 8 % in der ersten Studie (p < 0,001) und 34 % vs. 7 % in der zweiten Studie (p < 0,001)].

Eine Beschreibung der mittleren ( $\pm$  SE (standard error)) prozentualen Veränderung des intakten PTH im Plasma zwischen Baseline und den einzelnen Visiten während der Studie ist in Abbildung 1. für beide Studien zusammenfassend dargestellt. Die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin-D stiegen in den beiden Studien bei 80 % bzw. 83 % der mit Royaldee behandelten Patienten auf 75 nmol/l an, während dies bei den mit einem Placebo behandelten Patienten bei 3 % bzw. 7 % der Fall war (p < 0,001). Die durchschnittlichen Steady-state-Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin-D betrugen in der ersten und zweiten Studie 125 bzw. 140 nmol/l bei Studienteilnehmern, die täglich 30 Mikrogramm erhielten, und 167 bzw. 172 nmol/l bei Studienteilnehmern, die täglich 60 Mikrogramm erhielten.

Siehe Abbildung auf Seite 4

Die Per-Prüfplan(PP)-Population setzte sich zusammen aus allen Patienten mit mindestens 2 intakten PTH-Werten im Bereich der berechneten Baseline- und Wirksamkeitsbewertungszeitraum-Werte und bei denen es während des Behandlungsabschnitts der Studie zu keinen bedeutsamen Abweichungen vom Prüfplan kam. Die PP-Population bestand aus 83 % der randomisierten Studienteilnehmer.

#### Anstieg von Serumcalcium

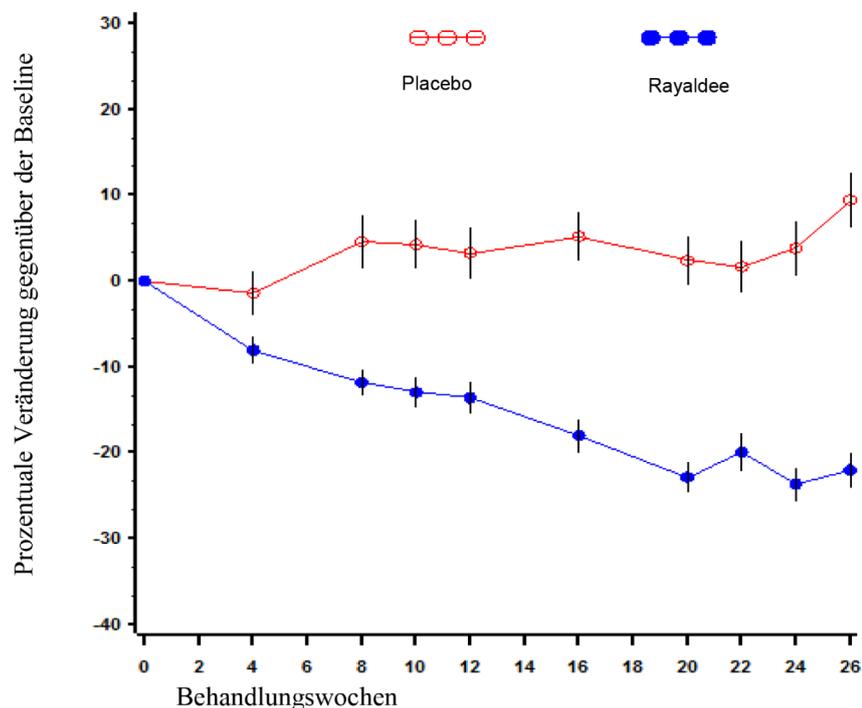
Bei den mit Royaldee behandelten Patienten kam es zu einem höheren mittleren ( $\pm$  SE) Anstieg von Serumcalcium (p < 0,001) als bei den mit einem Placebo behandelten Patienten [d. h., 0,05 ( $\pm$  0,05) mmol/l bei Behandlung mit Royaldee vs. 0,025 ( $\pm$  0,0075) mmol/l bei Behandlung mit einem Placebo, von Baseline bis zum Studienende]. Bei sechs Studienteilnehmern (2 %) der Royaldee-Behandlungsgruppe und keinem Studienteilnehmer (0 %) der Placebo-Gruppe wurde die Dosis aufgrund der im Prüfplan definierten Hypercalcämie (Serumcalciumwerte über 2,57 mmol/l bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen) reduziert. Bei insgesamt 4,2 % der mit Royaldee behandelten Studienteilnehmern und 2,1 % der mit einem Placebo behandelten Patienten kam es zu mindestens einem Anstieg des Serumcalciums über den Normbereich (2,62 mmol/l).

#### Anstieg von Serumphosphat

Bei den mit Royaldee behandelten Patienten kam es zu einem höheren mittleren ( $\pm$  SE) Anstieg von Serumphosphat als bei den mit Placebo behandelten Patienten [d. h., 0,065 ( $\pm$  0,001) mmol/l bei Behandlung mit Royaldee vs. 0,032 ( $\pm$  0,013) mmol/l bei Placebo-Behandlung, von Baseline bis zum Studienende]. Bei einem Studienteilnehmer (0,4 %) der Royaldee-Gruppe kam es zu einer 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 Royaldee behandelten und 44 % der mit einem Placebo behandelten Patienten kam es mindestens zu einem Anstieg von Serumphosphat über die Obergrenze des Normalbereichs (1,45 mmol/l).

# Royaldee, 30 Mikrogramm, Weichkapsel retardiert

Abbildung 1. Mittlere ( $\pm$  SE) prozentuale Veränderung des intakten PTH im Plasma gegenüber der Baseline bei den Per-Prüfplan-Populationen (gepoolte Daten aus zwei Studien der Phase III)



## Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Calcifediol wird intestinal leicht aufgenommen. Die absolute Bioverfügbarkeit von Royaldee nach oraler Verabreichung betrug 25 %. Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 11 bis 32 Stunden erreicht und ist abhängig davon, ob die Einnahme mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit oder im nüchternen Zustand erfolgt.

Mit Dosierungen von 30 und 60 Mikrogramm Royaldee wurden keine Studien bezüglich einer möglichen Beeinflussung durch Nahrungsmittel durchgeführt. Jedoch zeigte eine Studie mit einer supratherapeutischen Dosis von 450 Mikrogramm bei gesunden Studienteilnehmern einen etwa 5-mal höheren Anstieg der maximalen Serumkonzentration von Calcifediol ( $C_{max}$ ) und einen 3,5-mal höheren Anstieg des  $AUC_{0-t}$ -Werts, wenn Royaldee 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 Abschnitt 5.1).

### Verteilung

Mehr als 98 % des Calcifediols im Plasma zirkulieren an Plasmaprotein gebunden. Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt 8,8 l bei gesunden Studienteilnehmern nach einer einzelnen Einnahme einer Royaldee-Dosis und 30,1 l bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 nach wiederholter Einnahme einer Royaldee-Dosis.

### Biotransformation

Die Bildung von Calcitriol aus Calcifediol wird durch das 1-alpha-Hydroxylase-Enzym, CYP27B1, katalysiert, das sich in der Niere und allen Vitamin-D-responsiven Geweben befindet. Das in diesen Geweben befindliche CYP24A1 baut sowohl Calcifediol als auch Calcitriol zu inaktiven Metaboliten um.

### Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Calcifediol beträgt etwa 11 Tage bei gesunden Probanden nach der Einnahme einer Royaldee-Dosis und etwa 25 Tage bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 nach wiederholter Einnahme einer Royaldee-Dosis. Calcifediol wird primär biliär-fäkal ausgeschieden.

### Linearität/Nicht-Linearität

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

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Wirksamkeit von RAYALDEE zur Kontrolle eines erhöhten iPTH basiert auf der Retard-Formulierung mit einer verlangsamtten Wirkstofffreisetzung, für die gezeigt werden konnte, dass sie das Hochregulieren von CYP24A1 minimiert.

Eine pharmakologische Einzeldosis-Studie hat untersucht, wie die Geschwindigkeit der Calcifediol-Verabreichung sich auf die Verringerung von iPTH auswirkt. In dieser Studie wurde Calcifediol entweder schnell, per i.v.-Bolus, oder graduell, anhand der Retard-Formulierung, an Patienten mit sekundärem

Hyperparathyreoidismus, chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel verabreicht. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Geschwindigkeit der Verabreichung eine wichtige Determinante der Calcitriol-Produktion ist und dass eine graduelle Verabreichung eine effektivere Behandlung sowohl des sekundären Hyperparathyreoidismus als auch des zugrundeliegenden Vitamin-D-Mangels ermöglicht.

Des Weiteren wurde an gesunden erwachsenen Probanden eine Einmal-Dosis (900  $\mu$ g Calcifediol) mit verzögerter Wirkstofffreisetzung verglichen mit einer hohen oralen Einmal-Dosis (798  $\mu$ g Calcifediol) mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. Die Retard-Formulierung führte zu einer graduellen Zunahme der Calcifediol-Konzentrationen mit darauf folgenden Zunahmen von 1,25-Dihydroxyvitamin D und nur moderaten Zunahmen von 24,25-Dihydroxyvitamin D. Die oral verabreichte Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung führte zu einer schnellen Zunahme der Calcifediol-Konzentrationen mit einer drei Mal höheren  $T_{max}$  und einer kürzeren Zeit bis  $T_{max}$  als die Retard-Formulierung. Die Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bewirkte einen akuten Spitzenwert bei den Konzentrationen von 1,25-Dihydroxyvitamin D mit daraus resultierenden deutlichen Erhöhungen des inaktiven Metaboliten 24,25-Dihydroxyvitamin D.

### Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft

Eine Populations-pharmakokinetische Analyse hat gezeigt, dass Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keine bedeutsamen Auswirkungen auf Steady-state-Konzentrationen von Calcifediol nach Einnahme von Royaldee haben.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Populations-pharmakokinetische Analyse hat ergeben, 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 Royaldee bestand.

### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

### Sonstige besondere Bevölkerungsgruppen

Es liegen keine Daten vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden nur nach Expositionen beobachtet, die hinreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, was darauf hindeutet, dass eine solche Toxizität wahrscheinlich nur bei chronischer Überdosierung auftritt, bei der es zu einer Hypercalcämie kommen kann.

Es wurden keine neoplastischen Veränderungen beobachtet, die auf Calcifediol bei

subkutanen Dosen von 3, 10 und 33 Mikrogramm/kg/Tag im Rahmen einer 26-wöchigen Studie mit transgenen rsh2-Mäusen zurückzuführen waren.

Es liegen keine Daten zur Fertilität im Zusammenhang mit Calcifediol vor. In Fertilitätsstudien mit Cholecalciferol wurden keine Wirkungen beobachtet. Bei normalen endogenen Vitamin-D-Konzentrationen sind keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

Der aktive Metabolit von Calcifediol, Calcitriol, erwies sich bei Kaninchen, die Dosen erhielten, die dem 9-fachen der empfohlenen Calcitriol-Dosis beim Menschen entsprechen, als teratogen. Calcitriol war bei Ratten nicht teratogen.

Normale endogene Konzentrationen von Cholecalciferol, einer Vorstufe von Calcifediol, haben keine potenziell mutagene oder karzinogene Aktivität ergeben.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Die Füllung der Kapsel besteht aus:

Hartparaffin  
Dünnflüssiges Paraffin  
Hypromellose  
Glycerolmonostearat  
Macrogolglycerollaurate 32 (Ph. Eur.)  
Ethanol  
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)

Die Hülle der Kapsel besteht aus:

Hydroxypropylstärke  
iota-Carrageen (Ph. Eur.)  
Dinatriumphosphat  
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph. Eur.)  
Brillantblau FCF (E 133)  
Titandioxid (E 171)  
gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate  
Nach dem Öffnen kann Royaldee bis zu 60 Tage verwendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Rundflasche aus hochdichtem Polyethylen (HD-PE) mit Druck- und Drehverschluss aus Kunststoff und Heißsiegellinnen- auskleidung und Gewinde.

Packungsgröße von 30 retardierte Weichkapseln oder Mehrfachpackung von 90 retardierte Weichkapseln (3 Packungen mit 30 retardierte Weichkapseln).  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

2202115.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18.08.2020

## 10. STAND DER INFORMATION

09-12-2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt