

**Zemplar 1 microgram, Capsules**

**זמפלר 1 מיקרוגרם, כמוסות**

**Paricalcitol 1 mcg**

חברת AbbVie Biopharmaceuticals Ltd. מבקשת להודיע כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר עודכנו. מידע שהתווסף מסומן באדום ומידע שהוסר מסומן בכחול, כמו כן, שינויים המהווים החמרה מסומנים בצהוב.

**ההתוויה המאושרת לתכשיר:**

Zemplar is indicated for the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal insufficiency (chronic kidney disease stage 3 and 4) patients and chronic renal failure (chronic kidney disease stage 5) patients on haemodialysis or peritoneal dialysis.

העלונים המעודכנים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום, AbbVie Biopharmaceuticals Ltd, רחוב החרש 4, הוד השרון או בטלפון 7909600 – 09.

בברכה,

מגר' אלינור אטיאס

רוקחת ממונה

# Zemplar 1 microgram Soft Capsules

## Prescribing Information

### 1.        NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zemplar 1 microgram capsules, soft

### 2.        QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule of Zemplar 1 microgram contains 1 microgram of paricalcitol.

#### Excipient with known effect:

Each capsule of Zemplar 1 microgram contains 0.71 mg of ethanol.

For [thea](#) full list of excipients, see section 6.1.

### 3.        PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, soft

1 microgram capsule: oval, [graygrey](#) soft capsule imprinted with ZA

### 4.        CLINICAL PARTICULARS

#### —4.1        Therapeutic indications

—Zemplar is indicated for the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal insufficiency (chronic kidney disease Stages 3 and 4) patients and chronic renal failure (chronic kidney disease Stage 5) patients on haemodialysis or peritoneal dialysis.

#### —4.2        Posology and method of administration

##### Posology

##### Chronic Kidney Disease (CKD) Stages 3 and 4

Zemplar should be administered once a day, either daily or three times a week taken every other day.

### Initial Dose

The initial dose is based on baseline intact parathyroid hormone (iPTH) levels.

**Table 1. Initial Dose**

Baseline iPTH Level	Daily Dose	Three Times a Week Dose*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 microgram	2 micrograms
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 micrograms	4 micrograms

\* To be administered no more frequently than every other day

### Dose Titration

Dosing must be individualised based on serum or plasma iPTH levels, with monitoring of serum calcium and serum phosphorus. Table 2 presents a suggested approach for dose titration.

**Table 2. Dose Titration**

iPTH Level Relative to Baseline	Dose Adjustment at 2 to 4 Week Intervals	
	Daily Dose	Three Times a Week Dose <sup>1</sup>
The same or increased	Increase	Increase
Decreased by < 30%	1 microgram	2 micrograms
Decreased by ≥30%, ≤60%	Maintain	Maintain
Decreased > 60%	Decrease <sup>2</sup>	Decrease <sup>2</sup>
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 microgram	2 micrograms

<sup>1</sup> To be administered no more frequently than every other day.

<sup>2</sup> If a patient is taking the lowest dose on the daily or three times a week regimen, and a dose reduction is needed, dosing frequency can be decreased.

Serum calcium levels should be closely monitored after initiation of the treatment and during dose titration periods. If hypercalcemia hypercalcaemia or a persistently elevated calcium-phosphate product greater than  $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  ( $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ ) is observed, the dose of calcium based phosphate binders should be reduced or withheld. Alternatively, the dose of Zemiplar may be reduced or temporarily interrupted. If interrupted, the drug should be restarted at a lower dose, when serum calcium and calcium-phosphate product are in the target range.

### Chronic Kidney Disease (CKD), Stage 5

Zemiplar should be administered three times a week every other day.

### Initial Dose

The initial dose of Zemiplar in micrograms is based on a baseline iPTH level ( $\text{pg}/\text{mL}/60$  [ $\text{pmol}/\text{L}/7$ ]), up to an initial maximum dose of 32 micrograms.

### Dose Titration

Subsequent dosing should be individualised and based on iPTH, serum calcium and phosphorus levels. A suggested dose titration of paricalcitol capsules is based on the following formula:

$$\text{Titration dose (micrograms)} = \frac{\text{most recent iPTH level (pg/mL)}}{60}$$

OR

$$\text{Titration dose (micrograms)} = \frac{\text{most recent iPTH level (pmol/L)}}{7}$$

Serum calcium and phosphorus levels should be closely monitored after initiation, during dose titration periods, and with co-administration of strong P450 3A inhibitors. If an elevated serum calcium or elevated Ca x P is observed and the patient is on a calcium-based phosphate binder, the binder dose may be decreased or withheld, or the patient may be switched to a non-calcium-based phosphate binder.

If serum calcium  $> 11.0 \text{ mg/dL-dl}$  ( $2.8 \text{ mmol/Ll}$ ) or Ca x P  $> 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2\text{-dl}^2$  ( $5.6 \text{ mmol}^2/\text{L}^2\text{l}^2$ ) or iPTH  $\leq 150 \text{ pg/mLml}$ , the dose should be decreased by 2 to 4 micrograms with respect to that calculated by the most recent iPTH/60 ( $\text{pg/mLml}$ ) [iPTH/7 ( $\text{pmol/Ll}$ )]. If further adjustment is required, the dose of paricalcitol capsules should be reduced or interrupted until these parameters are normalised.

As iPTH approaches the target range (150-300  $\text{pg/mLml}$ ), small, individualised dose adjustments may be necessary in order to achieve a stable iPTH. In situations where monitoring of iPTH, Ca or P occurs less frequently than once per week, a more modest initial and dose titration ratio may be warranted.

### Special Populations

#### *Hepatic Impairment:*

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment. There is no experience in patients with severe hepatic impairment (see [Section 5.2](#)).

#### *Renal Transplant:*

Post-renal transplant patients with CKD Stages 3 and 4 and secondary hyperparathyroidism were not studied in phase 3 clinical trials. Based on the published literature, the initial dose and dose-titration algorithm for patients with post-transplant CKD Stages 3 and 4 and secondary hyperparathyroidism is the same as for patients with native CKD Stages 3 and 4 and secondary hyperparathyroidism. Serum calcium and phosphorus levels should be closely monitored after initiation, during dose titration periods, and with co-administration of strong cytochrome P450 3A inhibitors.

#### *Paediatric population:*

~~The safety and efficacy of Zemlar Capsules children under the age of 18 years have not yet been established.~~

~~Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.~~

### Paediatric population

Zemplar is not indicated for children and adolescents below 18 years of age.

### Elderly

No overall differences in safety and effectiveness were observed between elderly patients (65—75 years) with regard to younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

### Method of administration

Zemplar can be taken with or without food.

### —4.3 **Contraindications**

—Paricalcitol should not be given to patients with evidence of vitamin D toxicity, hypercalcaemia, or hypersensitivity to paricalcitol or any of the excipients listed in section 6.1.

### —4.4 **Special warnings and precautions for use**

——Over suppression of parathyroid hormone may result in elevations of serum calcium levels and may lead to low-turnover bone disease. Patient monitoring and individualised dose titration is required to reach appropriate physiological endpoints.

If clinically significant hypercalcaemia develops and the patient is receiving a calcium-based phosphate binder, the dose of the calcium-based phosphate binder should be reduced or interrupted.

Chronic hypercalcaemia may be associated with ~~generalised~~generalized vascular calcification and other soft tissue calcification.

Phosphate or vitamin D-related medicinal products should not be taken concomitantly with paricalcitol due to an increased risk of hypercalcaemia and Ca x P product elevation (see Section 4.5).

Digitalis toxicity is potentiated by hypercalcaemia of any cause, so caution should be applied when digitalis is prescribed concomitantly with paricalcitol (see Section 4.5).

In pre-dialysis patients, paricalcitol, like other vitamin D receptor activators, may increase serum creatinine (and therefore decrease the estimated GFR [eGFR]) without changing true glomerular filtration rate (GFR).

Caution should be exercised if co-administering paricalcitol with ketoconazole (see Section 4.5).

#### Warning for excipients:

This medicinal product contains small amounts of ethanol (alcohol), less than 100 mg per 1 ~~microgram~~ ~~mg~~, capsule which may be harmful to those suffering from alcoholism (refer to sections 2 and 4.2). To be taken into account in pregnant or breast-feeding women, children and high risk groups such as patients with liver disease or epilepsy.

#### **—4.5\_\_ Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### —Ketoconazole:

Ketoconazole is known to be a nonspecific inhibitor of several cytochrome P450 enzymes. The available *in vivo* and *in vitro* data suggest that ketoconazole may interact with enzymes that are responsible for the metabolism of paricalcitol and other vitamin D analogs. Caution should be taken while dosing paricalcitol with ketoconazole. The effect of multiple doses of ketoconazole administered as 200 mg, twice daily (BID) for 5 days on the pharmacokinetics of paricalcitol capsule has been studied in healthy subjects. The C<sub>max</sub> of paricalcitol was minimally affected, but AUC<sub>0-∞</sub> approximately doubled in the presence of ketoconazole. The mean half-life of paricalcitol was 17.0 hours in the presence of ketoconazole as compared to 9.8 hours, when paricalcitol was administered alone (see PRECAUTIONS Section 4.4). The results of this study indicate that following either oral or intravenous administration of paricalcitol the maximum amplification of the paricalcitol AUC<sub>INF</sub> from a drug interaction with ketoconazole is not likely to be greater than about two-fold.

Specific interaction studies were not performed. Digitalis toxicity is potentiated by hypercalcaemia of any cause, so caution should be applied when digitalis is prescribed concomitantly with paricalcitol.

Phosphate or vitamin D-related medicinal products should not be taken concomitantly with paricalcitol due to an increased risk of hypercalcaemia and Ca x P product elevation (see section 4.4).

High doses of calcium-containing preparation or thiazide diuretics may increase the risk of hypercalcaemia.

Magnesium-containing preparations (e.g. antacids) should not be taken concomitantly with vitamin D preparations, because hypermagnesemia may occur.

Aluminium-containing preparations (e.g. antacids, phosphate-binders) should not be administered chronically with Vitamin D medicinal products, as increased blood levels of aluminium and aluminium bone toxicity may occur.

Drugs that impair intestinal absorption of fat-soluble vitamins, such as cholestyramine, may interfere with the absorption of Zemplar Capsules.

#### **—4.6\_\_ Pregnancy and Lactation**

##### —Pregnancy

There are no adequate data on the use of paricalcitol in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Potential risk in human use is not known, therefore paricalcitol should be not be used unless clearly necessary.

#### Breastfeeding

It is not known whether paricalcitol is excreted in human milk. Animal studies have shown excretion of paricalcitol or its metabolites in breast milk, in small amounts. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Zemplar should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Zemplar therapy to the woman.

#### —4.7\_\_ Effects on ability to drive and use machines

Zemplar has negligible influence on ability to drive and use machines.

#### —4.8\_\_ Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

##### Chronic Kidney Disease, Stages 3 and 4

The safety of paricalcitol capsules has been evaluated in three 24-week, double-blind, placebo-controlled, multi-centre clinical trials involving 220 CKD Stage 3 and 4 adult patients and in one 12-week, double-blind, placebo-controlled, multi-centre clinical trial involving 88 CKD Stage 5 adult patients. In addition, there is postmarketing experience with paricalcitol capsules from three additional studies, and paediatric experience from two studies. The most commonly reported adverse reactions for paricalcitol treated patients were hypercalcaemia and calcium phosphate product increased.

In the Stage 3/4 and Stage 5 clinical trials, the incidence of hypercalcaemia was Zemplar (3/167, 2%) vs placebo (0/137, 0%) and elevated calcium phosphate product was Zemplar (19/167, 11%) vs placebo (8/137, 6%).

There were no statistically significant differences between the paricalcitol treated patients and placebo treated patients in the incidence of hypercalcaemia Zemplar (2/106, 2%) vs placebo (0/111, 0%) or elevated calcium phosphate product Zemplar (13/106, 12%) vs placebo (7/111, 6%).

The most commonly reported adverse reaction for paricalcitol treated patients was rash, occurring in 2% of patients.

##### Tabulated list of adverse reactions

All adverse reactions associated with Zemplar capsules All adverse events at least possibly related to paricalcitol, both clinical and laboratory, are displayed in Table 3 by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and frequency. The following frequency groupings are used: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $<1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $<1/1,000$ ); very rare ( $<1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Adverse Reactions Reported With Zemlar Capsules in Clinical Trials and From Post Marketing Experience

<u>System Organ Class</u>	<u>Frequency*</u>	<u>Adverse Reaction</u>
<u>Infections and infestations</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Pneumonia</u>
<u>Immune system disorders</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Hypersensitivity</u>
	<u>Not known*</u>	<u>Angioedema, laryngeal oedema</u>
<u>Endocrine Disorders</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Hypoparathyroidism</u>
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>	<u>Common</u>	<u>Hypercalcaemia, hyperphosphataemia</u>
	<u>Uncommon</u>	<u>Decreased appetite, hypocalcaemia</u>
<u>Nervous system disorders</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Dizziness, dysgeusia, headache</u>
<u>Cardiac disorders</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Palpitations</u>
<u>Gastrointestinal disorders</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Abdominal discomfort, abdominal pain upper, constipation, diarrhoea, dry mouth, gastroesophageal reflux disease, nausea, vomiting</u>
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Acne, pruritus, rash, urticaria</u>
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Muscle spasms, myalgia</u>
<u>Reproductive system and breast disorders</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Breast tenderness</u>
<u>General disorders and administration site conditions</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Asthenia, malaise, oedema peripheral, pain</u>
<u>Investigations</u>	<u>Common</u>	<u>Calcium phosphate product increased</u>
	<u>Uncommon</u>	<u>Blood creatinine increased†, hepatic enzyme abnormal</u>

\*Frequencies for adverse reactions from post marketing experience cannot be estimated and have been reported as “Not Known.”

†This adverse reaction has been observed in studies in predialysis patients (see also section 4.4).

Table 3. Adverse Reactions Reported in Stages 3 and 4 CKD Clinical Studies

<u>System Organ Class</u>	<u>Preferred Term</u>	<u>Frequency</u>
<u>Investigations</u>	<u>Hepatic Enzyme Abnormal</u>	<u>Uncommon</u>
<u>Nervous system disorders</u>	<u>Dizziness</u>	<u>Uncommon</u>
	<u>Dysgeusia</u>	<u>Uncommon</u>



Gastrointestinal disorders	Stomach discomfort	Common
	Constipation	Uncommon
	Dry mouth	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Common
	Pruritus	Uncommon
	Urticaria	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	Uncommon
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon

### Chronic Kidney Disease, Stage 5

The safety of paricalcitol capsules has been evaluated in one 12-week, double-blind, placebo-controlled, multi-centre clinical trial involving 88 CKD Stage 5 patients. There were no statistically significant differences between the paricalcitol-treated patients and placebo-treated patients in the incidence of hypercalcaemia Zemlar (1/61, 2%) vs placebo (0/26, 0.0%), or elevated calcium-phosphate product Zemlar (6/61, 10%) vs placebo (1/26, 4%).

All adverse events at least possibly related to paricalcitol, both clinical and laboratory, are displayed in Table 4 by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and frequency. The following frequency groupings are used: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 4. Adverse Reactions Reported in Stage 5 CKD pivotal phase III Study**

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Nervous system disorders	Dizziness	Common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Common
	Gastroesophageal reflux disease	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Aene	Common
Metabolism and nutrition disorders	Hypercalcaemia	Common
	Hypocalcaemia	Common
	Decreased appetite	Common
Reproductive system and breast disorders	Breast tenderness	Common

The following adverse reactions have been seen in clinical trials with Zemplar injection and in post marketing experience, including post approval clinical trials with Zemplar Capsules..

<b>System-Organ-Class</b>	<b>Preferred Term</b>	<b>Frequency</b>
Investigations	Bleeding time prolonged, aspartate aminotransferase increased, laboratory test abnormal, weight decreased	Uncommon
	Blood creatinine increased*	Uncommon
	Calcium-phosphate product increased	Common
Cardiac disorders	Cardiac arrest, arrhythmia, atrial flutter	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia, leukopenia, lymphadenopathy	Uncommon
Nervous system disorders	Headache, dysgeusia	Common
	Coma, cerebrovascular accident, transient ischemic attack, syncope, myoclonus, hypoaesthesia, paraesthesia, dizziness	Uncommon
Eye disorders	Glaucoma, conjunctivitis	Uncommon
Ear and labyrinth disorders	Ear disorder	Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pulmonary oedema, asthma, dyspnoea, epistaxis, cough	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Rectal haemorrhage, colitis, diarrhoea, gastritis, dyspepsia, dysphagia, abdominal pain, constipation, nausea, vomiting, dry mouth, gastrointestinal disorder	Uncommon
	Gastrointestinal haemorrhage	unknown
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Common
	Bullous dermatitis, alopecia, hirsutism, rash, hyperhidrosis	Uncommon

Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, joint stiffness, back pain, muscle twitching, myalgia	Uncommon
Endocrine Disorders	Hypoparathyroidism	Common
	Hyperparathyroidism	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders	Hypercalcaemia, Hyperphosphataemia	Common
	Hyperkalaemia, hypocalcaemia, anorexia	Uncommon
Infections and infestations	Sepsis, pneumonia, infection, pharyngitis, vaginal infection, influenza	Uncommon
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Breast cancer	Uncommon
Vascular disorders	Hypertension, hypotension	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Gait disturbance, oedema, peripheral oedema, pain, injection site pain, pyrexia, chest pain, condition aggravated, asthenia, malaise, thirst	Uncommon
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon
	Laryngeal oedema, angioedema, urticaria	Not Known
Reproductive system and breast disorders	Breast pain, erectile dysfunction	Uncommon
Psychiatric disorders	Confusional state, delirium, depersonalization, agitation, insomnia, nervousness	Uncommon

\*This adverse reaction has been observed in studies in predialysis patients (see also section 4.4).

#### Reporting of suspected adverse reactions

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form:

<https://sideeffects.health.gov.il>

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.health.gov.il>) or by email ([adr@MOH.HEALTH.GOV.IL](mailto:adr@MOH.HEALTH.GOV.IL)).

#### 4.9 Overdose

Excessive administration of Zemplar capsules can cause hypercalcaemia, hypercalciuria, hyperphosphataemia, and over suppression of parathyroid hormone. High intake of calcium and phosphate concomitant with Zemplar capsules may lead to similar abnormalities.

Treatment of patients with clinically significant hypercalcaemia consists of immediate dose reduction or interruption of paricalcitol therapy and includes a low calcium diet, withdrawal of calcium supplements, patient mobilisation, attention to fluid and electrolyte imbalances, assessment of electrocardiographic abnormalities (critical in patients receiving digitalis), and haemodialysis or peritoneal dialysis against a calcium-free dialysate, as warranted.

Signs and symptoms of vitamin D intoxication associated with hypercalcaemia include:

Early: Weakness, headache, somnolence, nausea, vomiting, dry mouth, constipation, muscle pain, bone pain and metallic taste.

Late: Anorexia, weight loss, conjunctivitis (calcific), pancreatitis, photophobia, rhinorrhoea, ~~pruritus~~pruritus, hyperthermia, decreased libido, elevated BUN, hypercholesterolaemia, elevated AST and ALT, ectopic calcification, hypertension, ~~eardiad~~cardiac arrhythmias, somnolence, death and rarely, overt psychosis.

Serum calcium levels should be monitored frequently until normocalcaemia ensues. Paricalcitol is not significantly removed by dialysis.

### 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

#### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: ~~Anti~~parathyroid agents, ATC code: H05BX02.

#### Mechanism of Action

Paricalcitol is a synthetic, biologically active vitamin D analog of calcitriol with modifications to the side chain (D<sub>2</sub>) and the A (19-nor) ring. Unlike calcitriol, paricalcitol is a selective vitamin D receptor (VDR) activator. Paricalcitol selectively upregulates the VDR in the parathyroid glands without increasing VDR in the intestine and is less active on bone resorption. Paricalcitol also upregulates the calcium sensing receptor in the parathyroid glands. As a result, paricalcitol reduces parathyroid hormone (PTH) levels by inhibiting parathyroid proliferation and decreasing PTH synthesis and secretion, with minimal impact on calcium and phosphorus levels, and can act directly on bone cells to maintain bone volume and improve mineralization surfaces. Correcting abnormal PTH levels, with normalisation of calcium and phosphorus homeostasis, may prevent or treat the metabolic bone disease associated with chronic kidney disease.

#### Clinical Efficacy

Zem Cap\_API\_marked

### Chronic Kidney Disease, Stages 3-4

The primary efficacy endpoint of at least two consecutive  $\geq 30\%$  reductions from baseline iPTH was achieved by 91% of paricalcitol capsules-treated patients and 13% of the placebo patients ( $p < 0.001$ ). Serum bone specific alkaline phosphatase like serum osteocalcin were significantly reduced ( $p < 0.001$ ) in patients treated with paricalcitol capsules compared to placebo, which is associated with a correction of the high bone turnover due to secondary hyperparathyroidism. No deterioration in the kidney function parameters of estimated glomerular filtration rate (via MDRD formula) and serum creatinine was detected in paricalcitol capsules treated patients in comparison to placebo treated patients. Significantly more of paricalcitol capsules treated patients experienced a reduction in urinary protein, as measured by semi-quantitative dipstick, compared to placebo treated patients.

### Chronic kidney disease, Stage 5

The primary efficacy endpoint of at least two consecutive  $\geq 30\%$  reductions from baseline iPTH was achieved by 88% of paricalcitol capsules treated patients and 13% of the placebo patients ( $p < 0.001$ ).

### Paediatric clinical data with Zemplar Injection (IV)

~~The safety and effectiveness of Zemplar IV were examined in a 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled study of 29 paediatric patients, aged 5-19 years, with end-stage renal disease on hemodialysis. The six youngest Zemplar IV treated patients in the study were 5-12 years old. The initial dose of Zemplar IV was 0.04 mcg/kg 3 times per week, based on baseline iPTH level of less than 500 pg/mL, or 0.08 mcg/kg 3 times a week based on baseline iPTH level of  $\geq 500$  pg/mL, respectively. The dose of Zemplar IV was adjusted in 0.04 mcg/kg increments based on the levels of serum iPTH, calcium, and Ca x P. 67% of the Zemplar IV treated patients and 14% placebo treated patients completed the trial. 60% of the subjects in the Zemplar IV group had 2 consecutive 30% decreases from baseline iPTH compared with 21% patients in the placebo group. 71% of the placebo patients were discontinued due to excessive elevations in iPTH levels. No subjects in either the Zemplar IV group or placebo group developed hypercalcemia. No data are available for patients under the age of 5.~~

## —5.2 Pharmacokinetic properties

### —Absorption

Paricalcitol is well absorbed. In healthy adult subjects, following oral administration of paricalcitol at 0.24 micrograms/kg, the mean absolute bioavailability was approximately 72%; the maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) was 0.630 ng/mL·mL (1.512 pmol/mL·mL) at 3 hours and area under the concentration time curve ( $AUC_{0-\infty}$ ) was 5.25 ng·h/mL·mL (12.60 pmol·h/mL·mL). The mean absolute bioavailability of paricalcitol in hemodialysis-haemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) patients is 79% and 86%, respectively, with the upper bound of 95% confidence interval of 93% and 112%, respectively. A food interaction study in healthy subjects indicated that the  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  were unchanged when paricalcitol was administered with a high fat meal compared to fasting. Therefore, Zemplar C capsules may be taken without regard to food.

The  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  of paricalcitol increased proportionally over the dose range of 0.06 to 0.48 micrograms/kg in healthy subjects. Following multiple dosing, either as daily or three times a week in healthy subjects, steady-state exposure was reached within seven days.

### Distribution

Paricalcitol is extensively bound to plasma proteins (> 99%). The ratio of blood paricalcitol to plasma paricalcitol concentration averaged 0.54 over the concentration range of 0.01 to 10 ng/~~ml~~ ml (0.024 to 24 pmol/~~ml~~ ml) indicating that very little drug associated with blood cells. The mean apparent volume of distribution following a 0.24 micrograms/kg dose of paricalcitol in healthy adult subjects was 34 litres.

### -Biotransformation

After oral administration of a 0.48 micrograms/kg dose of <sup>3</sup>H-paricalcitol, parent drug was extensively metabolised, with only about 2% of the dose eliminated unchanged in the faeces, and no parent drug found in the urine. Approximately 70% of the radioactivity was eliminated in the faeces and 18% was recovered in the urine. Most of the systemic exposure was from the parent drug. Two minor metabolites, relative to paricalcitol, were detected in human plasma. One metabolite was identified as 24(R)-hydroxy paricalcitol, while the other metabolite was unidentified. The 24(R)-hydroxy paricalcitol is less active than paricalcitol in an *in vivo* rat model of PTH suppression.

*In vitro* data suggest that paricalcitol is metabolised by multiple hepatic and non-hepatic enzymes, including mitochondrial CYP24, as well as CYP3A4 and UGT1A4. The identified metabolites include the product of 24(R)-hydroxylation, as well as 24,26- and 24,28-dihydroxylation and direct glucuronidation.

### Elimination

Paricalcitol is eliminated primarily via hepatobiliary excretion.

In healthy subjects, the mean elimination half-life of paricalcitol is five to seven hours over the studied dose range of 0.06 to 0.48 micrograms/kg. The degree of accumulation was consistent with the half-life and dosing frequency. Haemodialysis procedure has essentially no effect on paricalcitol elimination.

### Special Populations

#### *Elderly*

The pharmacokinetics of paricalcitol have not been investigated in patients greater than 65 years.

#### *Paediatric*

~~The pharmacokinetics of paricalcitol have not been investigated in patients less than 18 years of age.~~

## Gender

The pharmacokinetics of paricalcitol following single doses over 0.06 to 0.48 micrograms/kg dose range were gender independent.

## Hepatic Impairment

In a study performed with Zemlar intravenous, the disposition of paricalcitol (0.24 micrograms/kg) was compared in patients with mild (n = 5) and moderate (n = 5) hepatic impairment (in accordance with the Child-Pugh method) and subjects with normal hepatic function (n = 10). The pharmacokinetics of unbound paricalcitol was similar across the range of hepatic function evaluated in this study. No dosing adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment. The influence of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of paricalcitol has not been evaluated.

## Renal Impairment

Paricalcitol pharmacokinetics following single dose administration were characterised in patients with CKD Stage 3 or moderate renal impairment (n = 15, GFR = 36.9 to 59.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), CKD Stage 4 or severe renal impairment (n = 14, GFR = 13.1 to 29.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), and CKD 5 or end-stage renal disease [n = 14 in haemodialysis (HD) and n = 8 in peritoneal dialysis (PD)]. Similar to endogenous 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, the pharmacokinetics of paricalcitol following oral administration were affected significantly by renal impairment, as shown in Table 5.4. Compared to healthy subjects' results obtained, Chronic Kidney Disease, CKD Stage 3, 4, and 5 patients showed decreased CL/F and increased half-life.

Table 5.4 Comparison of Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters in Different Stages of Renal Impairment versus Healthy Subjects

Pharmacokinetic Parameter	Healthy Subjects	CKD Stage 3	CKD Stage 4	CKD Stage 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dose (micrograms/kg)	0.240	0.047	0.036	0.240	0.240
CL/F (l/h)	3.6 ± 1.0	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.8
t <sub>1/2</sub> (h)	5.9 ± 2.8	16.8 ± 2.6	19.7 ± 7.2	13.9 ± 5.1	17.7 ± 9.6
f <sub>u</sub> * (%)	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.04	0.13 ± 0.08

\* Measured at 15 nM paricalcitol concentration.

Following oral administration of paricalcitol capsules, the pharmacokinetic profile of paricalcitol for Chronic kidney disease, Stages 3 to 5 was comparable. Therefore, no special dosing adjustments are required other than those recommended (see section 4.2).

## —5.3— Preclinical safety data

—Salient findings in the repeat-dose toxicology studies in rodents and dogs were generally attributed to paricalcitol's calcaemic activity. Effects not clearly related to hypercalcaemia

included decreased white blood cell counts and thymic atrophy in dogs, and altered APTT values (increased in dogs, decreased in rats). WBC changes were not observed in clinical trials of paricalcitol.

Paricalcitol did not affect fertility in rats and there was no evidence of teratogenic activity in rats or rabbits. High doses of other vitamin D preparations applied during pregnancy in animals lead to teratogenesis. Paricalcitol was shown to affect ~~fetal~~foetal viability, as well as to promote a significant increase of peri-natal and post-natal mortality of newborn rats, when administered at maternally toxic doses.

Paricalcitol did not exhibit genotoxic potential in a set of *in-vitro* and *in-vivo* genotoxicity assays.

Carcinogenicity studies in rodents did not indicate any special risks for human use.

Doses administered and/or systemic exposures to paricalcitol were slightly higher than therapeutic doses/systemic exposures.

## 6.          PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

#### Capsule contents:

Medium chain triglycerides

Ethanol

Butylhydroxytoluene

#### Capsule shell:

Gelatin

Glycerol anhydrous

Purified water

Titanium dioxide

Iron oxide black

#### Black Ink:

alcohol SDA 35A

Propylene glycol

Black iron oxide (E172)

Polyvinyl acetate phthalate

purified water

isopropyl alcohol

Polyethylene glycol 400

Ammonium hydroxide

Triglycerides, Medium Chain

Gelatin

Glycerol, Anhydrous

Ethanol, anhydrous

Titanium Dioxide



Iron Oxide (Black)  
Butylhydroxytoluene (BHT)  
Ink, Opacode® WB, Black  
Purified Water

#### **—6.2\_\_ Incompatibilities**

—Not applicable.

#### **—6.3\_\_ Shelf life**

24 months

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

#### **—6.4\_\_ Special precautions for storage**

—This medicinal product does not require any special storage conditions.

It is recommended to store in a cool dry place.

#### **—6.5\_\_ Nature and contents of container**

PVC/~~PVDC~~fluoropolymer/aluminium blister strips containing 7 capsules. Each carton contains 1 or 4 blister strips.

Packaged in outer cartons containing either 7 or 28 capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

#### **—6.6\_\_ Special precautions for disposal**

—No special requirements.

### **7. \_\_\_\_\_-MANUFACTURER**

—AbbVie Ltd., Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4UB, United Kingdom

### **8. \_\_\_\_\_-MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

—AbbVie Bbiopharmaceuticals Ltd., Israel

### **9. Registration Number:**

—141-12-31816-~~00~~

*~~The format of this leaflet was determined by the Ministry of Health and its content was checked and approved~~*

The format of this leaflet was determined by the Ministry of Health and its content was checked and approved on October 2015, and it was updated according to the guidelines of the Ministry of Health on March 2020.



פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר

**עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986**  
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

## זמפּלר 1 מיקרוגרם

### כמוסות רכות

#### **הרכב (החומר הפעיל וכמותו):**

כל כמוסה של זמפּלר 1 מיקרוגרם (מק"ג) מכילה:  
**פריקלציטול-פאריקלציטול 1 מיקרוגרם (מק"ג)**  
paricalcitol 1 microgram (mcg)-  
חומרים בלתי פעילים ואלרגניים – ראה סעיף 6 "**תוכן האריזה ומידע נוסף**" **בעלון זה**.

**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה**. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך/עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם **דומה/מצבם הרפואי דומה**.

**תרופה זו אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.**

#### **1. למה מיועדת התרופה?**

התרופה מיועדת למניעה וטיפול בפעילות יתר משנית של יותרת בלוטת התריס במטופלים הסובלים מאי ספיקת כליות כרונית (מחלת כליות כרונית בשלב 3 או 4) או במטופלים הסובלים מחוסר תפקוד כלייתי (מחלת כליות כרונית שלב 5), ועוברים טיפולי המודיאליזה או דיאליזה בחלל הבטן (דיאליזה פריטונאלית).

**קבוצה תרפויטית:** נוגד פעילות של יותרת בלוטת התריס.

תרופה זו הינה צורה סינטטית של ויטמין D פעיל. ויטמין D פעיל דרוש לפעילות התקינה של רקמות רבות בגוף, כולל יותרת בלוטת התריס והעצמות. באנשים עם תפקוד כלייתי תקין, צורה זו של ויטמין D פעיל מיוצרת באופן טבעי על ידי הכליות, אולם באנשים עם כשל כלייתי, יצור ויטמין D פעיל יורד באופן ניכר.

לפיכך, זמפּלר מספקת מקור לויטמין D פעיל כאשר הגוף אינו מייצר מספיק ויטמין D פעיל, ומסייעת למנוע את ההשלכות של רמות נמוכות של ויטמין D פעיל. **כלומר רמות גבוהות של הורמון יותרת בלוטת התריס שעלול לגרום לבעיות עצם. זמפּלר משמש במטופלים מבוגרים עם מחלת כליות כרונית (בשלים 3, 4, 5) בעלי רמות גבוהות של הורמון יותרת בלוטת התריס אשר עלול להוביל לבעיות עצם.**

#### **2. לפני שימוש בתרופה**

### אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל paricalcitol פאריקלציטול או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הלא פעילים ראה סעיף 6 "תוכן האריזה-מידע נוסף").
- יש לך רמות גבוהות מאוד של סידן או של ויטמין D בדם.

הרופא שלך יוכל לומר לך אם מצבים אלו חלים עליך.

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- לפני הטיפול בזמפלר, חשוב להגביל את צריכת כמות הזרחן בתזונה שלך. יש להימנע ברופא לגבי הגבלת צריכת הזרחן בתזונה. ייתכן ויהיה צורך בנטילת תרופות הקושרות זרחן על מנת להסדיר את רמות הזרחן. במידה והנך נוטל תרופות על בסיס סידן הקושרות זרחן, יתכן והרופא יצטרך להתאים את המינון שלך.
- במשך תקופת הטיפול בתרופה זו, יש לבצע בדיקות דם על מנת לעקוב אחר הטיפול.
- במטופלים מסוימים עם מחלת כליות כרונית שלב 3 או 4, נצפתה עלייה בדם ברמתו של חומר הנקרא קראטינין. יחד עם זאת, עלייה זו אינה משקפת ירידה בפעילות הכלייתית.

### בדיקות ומעקב

במשך תקופת הטיפול בתרופה זו, יש לבצע בדיקות דם על מנת לעקוב אחר הטיפול.

### ילדים ומתבגרים

תרופה זו אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

### קשישים

ישנו ניסיון מוגבל בנוגע לשימוש בזמפלר במטופלים בגיל 65 ומעלה. באופן כללי, לא נצפו הבדלים ביעילות או בבטיחות במטופלים בגיל 65 ומעלה בהשוואה למטופלים צעירים יותר.

אם אתה לוקח, או לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

תרופות מסוימות יכולות להשפיע על פעילות זמפלר או להעלות את הסיכוי לתופעות לוואי. במיוחד יש ליידע את הרופא אם אתה לוקח:

- ketoconazole (משמש לטיפול בזיהומים פטרייתיים כגון: קנדידה או פטרת הפה) תרופות המשמשות לטיפול בזיהומים פטרייתיים או פטרת הפה והגרונ (כגון קטוקונזול)
- cholestyramine (משמש להורדת רמות שומנים בדם) תרופות המשמשות לטיפול ברמות גבוהות של כולסטרול (כגון: כולסטיראמין)
- תרופות לטיפול בבעיות לב או לחץ דם (כגון: digoxin ומשתנים)
- תרופות המכילות מקור לזרחן (כגון: תרופות להורדת רמות סידן בדם)
- תרופות המכילות רמת סידן גבוהה או ויטמין D כולל תוספי תזונה ומולטי ויטמינים שניתן לרכוש ללא מרשם רופא
- תרופות המכילות מגנזיום או אלומיניום (כגון: סוגים מסוימים של תרופות לקשיי עיכול (סותרי חומצה) - תרופות קושרות זרחן)

### שימוש בתרופה ומזון

ניתן ליטול זמפלר עם או ללא אוכל.

### הריון והנקה

- אם הנך בהריון או מניקה, חושבת שאת עלולה להיות בהריון או מתכננת הריון, היוועצי ברופא או ברוקח לפני נטילת זמפלר.

- אין מספיק מידע בנוגע לשימוש ב**פאריקלציטול**—**paricalcitol** בנשים בהריון. בשימוש בבני אדם הסיכון האפשרי אינו ידוע. על כן, אין להשתמש ב**פאריקלציטול**—**paricalcitol** בהריון אלא אם כן יש בו צורך ברור.
- לא ידוע אם **פאריקלציטול**—**paricalcitol** עובר לחלב האם. יש להיוועץ ברופא לפני הנקה בעת נטילת זמפּלר.

**אם את בהריון או מניקה, היוועצי ברופא או ברוקח לפני נטילת כל תרופה.**

### **נהיגה ושימוש במכונות:**

זמפּלר לא אמורה להשפיע על יכולתך לנהוג **או** להפעיל מכונות.

### **מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של זמפּלר**

התרופה מכילה כמות קטנה של **אתאנול** (אלכוהול), בכמות של פחות מ-100 מ"ג לכל כמוסה. כמות זו עלולה לשנות או להעלות את השפעתן של תרופות אחרות. דבר זה עלול לפגוע באנשים הסובלים ממחלת כבד, אלכוהוליזם, אפילפסיה, פגיעה מוחית או מחלה, נשים בהריון או **נשים** מניקות וילדים.

### **3. כיצד תשתמש בתרופה?**

- **תמיד** יש להשתמש **בתכשיר תמיד בהתאם לפי** להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח **בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר**.
- **המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.**
- **קפסולות ג'ל רכות לכן יש לבלוע את הקפסולות בשלמותן. אין לכתוש, לרסק או ללעוס את הקפסולות.**
- **אין לעבור על המנה המומלצת.**
- הרופא ישתמש בתוצאות בדיקות המעבדה על מנת לקבוע את המינון המתאים **עבורך**.
- לאחר תחילת הטיפול עם זמפּלר, בדרך כלל ישנו צורך בהתאמת מינון, כתלות בתגובת **תרה** לטיפול.

### **מחלת כבד**

אם יש לך מחלת כבד קלה עד מתונה, אין צורך בהתאמת המינון. אולם, אין ניסיון במטופלים עם מחלת כבד חמורה.

### **ילדים ומתבגרים**

אין מידע על השימוש בכמוסות זמפּלר בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18, ולכן התרופה אינה מיועדת לשימוש באוכלוסייה זו.

### **קשישים**

ישנו ניסיון מוגבל בנוגע לשימוש בזמפּלר במטופלים בגיל 65 ומעלה. באופן כללי, אין הבדל ביעילות או בבטיחות שנמצאה במטופלים בגיל 65 ומעלה בהשוואה למטופלים צעירים יותר.

### **בדיקות ומעקב**

במשך תקופת הטיפול בתרופה זו, יש לבצע בדיקות דם על מנת לעקוב אחר הטיפול.

### **אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר**

נטילת זמפּלר במינון גבוה יותר מהנדרש יכולה לגרום לעלייה ברמת הסיידן בדם **באופן חריג**, מצב אשר עלול להיות **מזיק מסוכן**.

אם נטלת זמפּלר במינון גבוה יותר מהדרוש, **מנת יתר** או אם בטעות בלע ילד מן התרופה או אם הנך מרגיש אחת מהתופעות המוזכרות מטה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא את אריזת התרופה איתך.

### **תסמינים שעלולים להופיע מיד לאחר נטילת מינון גבוה מדי של זמפּלר:**

- חולשה ו/או נמנום
- כאב ראש

- בחילה או הקאות
- יובש בפה
- עצירות
- כאבי שרירים או עצמות
- טעם מתכתי בפה

### תסמינים שעלולים להתפתח לאחר תקופה ממושכת של נטילת מינון גבוה מדי של זמפלר:

- חוסר תיאבון
- נמנום
- ירידה במשקל
- כאבים בעיניים
- נזלת
- גרד בעור
- תחושת חום ועליית חום
- ~~אובדן איבוד~~ חשק מיני
- כאבי בטן עזים (עקב דלקת בלבול)
- אבנים בכליות
- שינויים בלחץ הדם
- פעימות לב שאינן סדירות (פלפיטציות)
- תוצאות בדיקות דם ושתן יכולות להראות רמות גבוהות של כולסטרול, אוריאה, חנקן ואנזימי כבד.
- לעיתים נדירות - שינויים נפשיים, כולל: בלבול, נמנום, נדודי שינה או עצבנות.

### אם שכחת ליטול את התרופה

יש ליטול מנה מיד כשנזכרת; אך אם העיתוי קרוב למנה הבאה, יש לדלג על המנה שנשכחה, ולקחת את המנה הבאה בזמן הרגיל. אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על המנה שנשכחה. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח.

### אם אתה מפסיק את נטילת הפסקת לקחת את התרופה

חשוב להתמיד בנטילת זמפלר לפי הוראות הרופא, אלא אם כן הרופא הורה לך על הפסקת הטיפול.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בזמפלר עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

יש לפנות מיד לרופא אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות:

• תגובות אלרגיות (כגון: קוצר נשימה, צפצופים, פריחה, גרד או נפיחות בפנים או בשפתיים).

### במטופלים הסובלים ממחלת כליות כרונית בשלב 3 או 4

○ תופעות לוואי שכיחות (common) (תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך

100 תופעות שמופיעות בלפחות משתמש אחד מתוך 100):

- פריחה
- אי נוחות בבטן
- עלייה ברמות הסיידן בדם

- עלייה ברמת הסידן **בדם** ו**כתוצאה מכך עלייה** בחומר הנקרא פוספט (ברמת זרחן) בדם (בחולים במחלת כליות כרונית מתקדמת)
- **עלייה ברמות הזרחן בדם**

- תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1000 תופעות שמופיעות בלפחות משתמש אחד מתוך 1000):
  - תגובות אלרגיות (כגון: קוצר נשימה, חרחורים, פריחה, גרד או נפיחות בפנים או בשפתיים):
    - **אם אתה חווה תגובה אלרגית, יש לפנות לרופא מיד!**
    - דלקת ריאות
    - ירידה ברמת הורמון יותרת בלוטת התריס
    - ירידה בתיאבון
    - **ירידה ברמות סידן**
    - סחרחורת
    - טעם שונה בפה
    - כאב ראש
    - קצב לב לא סדיר
    - **אי נוחות בבטן או כאב בטן**
    - עצירות
    - שלשול
    - בחילה
    - יובש בפה
    - **צרבת (ריפלוקס או קשיי עיכול)**
    - הקאות
    - אקנה
    - גרד בעור
    - פריחה
    - תגובה אלרגית בעור (סרפדת)
    - התכווצויות שרירים
    - כאב שרירים
    - רגישות בשדיים
    - חולשה
    - הרגשת עייפות, הרגשה כללית לא טובה
    - נפיחות ברגלים
    - כאב
    - עליה ברמות קראטינין
    - שינויים בבדיקת תפקודי הכבד
  - עליה ברמתו של חומר הנקרא קראטינין בדם במטופלים לפני דיאליזה (ראה פירוט נוסף בסעיף: "אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בתרופה")

#### במטופלים הסובלים ממחלת כליות כרונית שלב 5

- תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות בלפחות משתמש אחד מתוך 100):
  - שלשול
  - צרבת (עקב זרימת מיצי קיבה לושט או קשיי עיכול)
  - ירידה בתיאבון
  - סחרחורת
  - כאבים בשדיים
  - אקנה
  - רמות סידן חריגות בדם

- תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות בלפחות משתמש אחד מתוך 100) שנוצפו במטופלים במהלך הטיפול בתכשיר זמפלר להזרקה:
  - כאב ראש

- שינוי בטעם בפה
- גרד בעור
- ירידה ברמת הורמון יותרת בלוטת התריס
- עלייה ברמות סידן
- עליה ברמות זרחן

○ תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות בלפחות משתמש אחד מתוך 1000) שנצפו במטופלים במהלך הטיפול בתכשיר זמפלר להזרקה:

- קצב לב לא סדיר
- דימום ממושך
- תוצאות בדיקת תפקודי כבד לא תקינות
- ירידה במשקל
- הפסקת פעילות הלב
- קצב לב מהיר מאוד
- רמה נמוכה של כדוריות דם לבנות
- רמה נמוכה של כדוריות דם אדומות
- בלוטות נפוחות
- שבץ
- שבץ איסכמי חולף
- תרדמת
- עילפון
- סחרחורת
- עוויתות
- תחושת עקצוץ ודקירות
- חוסר תחושה
- עלייה בלחץ תוך עיני
- דלקת הלחמית
- עיניים אדומות
- כאבי אוזניים
- מים בריאות
- דימום מהאף
- קוצר נשימה
- צפצופים
- שיעול
- זרימת דם נמוכה למעי
- דימום בפי הטבעת
- קלקול קיבה
- קושי בבליעה
- תסמונת המעי הרגז
- שלשול
- עצירות
- צרבת
- הקאה
- בחילה
- יובש בפה
- תחושת אי נוחות בבטן
- פריחה מגרדת
- פריחה
- שלפוחית
- נשירת שיער
- צמיחת שיער



- הזעה לילית
- כאב במקום ההזרקה
- תחושת צריבה בעור
- כאבי פרקים
- כאבי שרירים
- כאבי גב
- נוקשות במפרקים
- עוויתות בשרירים
- רמות גבוהות של הורמון יותרת בלוטת התריס (הורמון הפראתירואיד)
- חוסר תיאבון
- ירידה בתיאבון
- זיהום בדם
- דלקת ריאות
- שפעת
- הצטננות
- כאב גרון
- זיהום בנרתיק
- סרטן השד
- לחץ דם נמוך
- לחץ דם גבוה
- כאבים בחזה
- הליכה לא תקינה
- נפיחות ברגליים
- נפיחות
- אי נוחות בחזה
- חום
- חולשה
- כאב
- עייפות
- הרגשה כללית לא טובה
- צמא
- הרגשה חריגה
- כאב בשד
- אלרגיה
- קושי להגיע לזקפה
- הפרעה בהכרה
- בלבול
- חרדה
- נדודי שינה
- עצבנות
- חוסר מנוחה

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא **צוינה** בהוצרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

#### **דיווח על תופעות לוואי**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות **לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי"** **עקב טיפול תרופתי** הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות [www.health.gov.il](http://www.health.gov.il) **המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי**, או ע"י כניסה לקישור:

⋮

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>  
<https://sideeffects.health.gov.il>

## 5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ ל**לשדה ראייתם** ולהישג ידם **וטווח ראייתם** של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה החיצונית וה**בליסטר תוציית הפנימית**. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- תרופה זו איננה מצריכה תנאי אחסון מיוחדים, אך מומלץ לאחסן במקום קריר ויבש.
- **אין לאחסן תרופות שונות באותה אריזה.**
- אין להשליך תרופות שאינן בשימוש לשפכים או פסולת ביתית. שאל את הרוקח שלך איך להיפטר מתרופות אשר אינן נדרשות עוד. כך תסייע להגן על הסביבה.

## 6. תוכן האריזה ומידע נוסף

- נוסף על החומר הפעיל, התרופה מכילה גם:—

medium chain triglycerides, gelatin, glycerol anhydrous, ethanol anhydrous, titanium dioxide, **butylhydroxytoluene**, iron oxide black, **butylhydroxytoluene**, purified water, ~~alcohol SDA 35A, propylene glycol, polyvinyl acetate phthalate, isopropyl alcohol, polyethylene glycol 400, ammonium hydroxide.~~

- כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה –  
הכמוסות הרכות של זמפלר 1 מיקרוגרם הן בצורת אליפטית, צבען אפור ומוטבע עליהן ZA. הכמוסות הרכות ארוזות באריזת בליסטר המכילה 7 כמוסות. הבליסטרים ארוזים באריזת קרטון. סך הכל 7 או 28 כמוסות באריזה אחת.

- בעל הרישום וכתובתו: AbbVie Biopharmaceuticals Ltd., רחוב החרש 4, הוד השרון, ישראל.

שם היצרן:

AbbVie Ltd., Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4UB, United Kingdom  
~~AbbVie Ltd., מיידנהד, אנגליה.~~

- עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: אוקטובר 2015. ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך מרץ 2020.

- מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:  
141-12-31816

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. עם זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.