

הנדון: Tasigna 150 mg, 200 mg capsules

טסיגנה 150 מ"ג, 200 מ"ג כמוסות

טסיגנה 150 מ"ג – 200 מ"ג רשומים בישראל להתוויה הבאה:

Treatment of Adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive CML in chronic phase.

טסיגנה 200 מ"ג בלבד רשום בישראל להתוויה הבאה:

Treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia (Ph+ CML) in chronic or accelerated phase in patients resistant to or experiencing significant toxicity during treatment with imatinib.

המרכיב הפעיל: Nilotinib (as monohydrate).

ביוני 2013 אושרו עדכונים בעלונים לצרכן ולרופא של התכשירים שבנדון, כפי שמפורטים להלן: (קו תחתי משמעו תוספת טקסט, קו חוצה משמעו מחיקת טקסט)

עדכונים שאושרו בעלון לרופא:

#### 4. Clinical particulars

...

##### 4.2. Posology and method of administration

...

##### Monitoring recommendations and dose adjustments

...

Increases in serum cholesterol levels have been reported with Tasigna therapy (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use). Lipid profiles should be assessed prior to initiating Tasigna therapy and as clinically indicated during treatment.

...

##### 4.4. Special warnings and precautions for use

...

##### Laboratory tests and monitoring

In a Phase III study in newly diagnosed CML patients, 1.1% of the patients treated with 400 mg nilotinib twice a day had a grade 3/4 elevation in cholesterol; however, there were no grade 3/4 elevations in the 300 mg twice a day dose group. It is recommended that the lipid profile should be assessed before initiating treatment with Tasigna and monitored during treatment, as clinically indicated (see section 4.2 Posology and method of administration). If

[lipid lowering agents are needed, please refer to section 4.5 \(Interaction with other medicinal products and other forms of interaction\) before starting treatment since many cholesterol lowering drugs are also metabolized by the CYP3A4 pathway.](#)

...

### **Total gastrectomy**

The bioavailability of nilotinib might be reduced in patients with total gastrectomy (see section 5.2). More frequent ~~follow~~[follow](#)-up of these patients should be considered.

## **4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

...

### **Drugs that may decrease nilotinib serum concentrations**

....

In a healthy subjects study, no significant change in nilotinib pharmacokinetics was observed when a single 400 mg dose of TASIGNA was administered 10 hours after and 2 hours before famotidine. Therefore, when the concurrent use of an [an](#) H2 blocker is necessary, it may be administered approximately 10 hours before and approximately 2 hours after the dose of TASIGNA.

...

### **Anti-arrhythmic medicines and other drugs that may prolong [the QT interval](#)**

...

## **4.6. Pregnancy and lactation**

...

### **Women of childbearing potential**

Women of childbearing potential must be advised to use [highly](#) effective contraception during treatment with TASIGNA.

...

## **4.8. Undesirable effects**

### **In patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP**

The data reported below reflect exposure to TASIGNA from a randomized phase III study in patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase treated at the recommended dose of 300 mg twice daily (n=279). The median time on treatment was ~~36.4~~[48.0](#) months (range 0.1-~~46~~[to 58.7](#) months).

Non-hematologic adverse drug reactions (ADRs) reported with very common frequency ( $\geq 10\%$ ) were rash, pruritus, headache, nausea, fatigue, [alopecia](#) and myalgia. Most of these ADRs were mild to moderate in severity (Grade 1 or 2). Upper abdominal pain, [alopecia](#), constipation, diarrhea, dry skin, muscle spasms, arthralgia, abdominal pain, peripheral edema, vomiting, ~~pain in extremity, dyspepsia~~ and asthenia were observed less commonly ( $< 10\%$  and  $\geq 5\%$ ) and have been of mild to moderate severity, manageable and generally did not require dose reduction. Pleural and pericardial effusions, regardless of causality, occurred in

1% and <1% of patients, respectively, receiving TASIGNA 300 mg twice daily. Gastrointestinal hemorrhage, regardless of causality, was reported in 2.53% of these patients.

The change from baseline in mean time-averaged QTcF interval at steady state in the nilotinib recommended dose of 300 mg twice daily was 6 msec. In the nilotinib 400 mg twice daily group and the imatinib 400 mg once daily group the mean time-averaged QTcF interval at steady state were 6 msec and 3 msec respectively. No patient had an absolute QTcF of >500 msec while on study drug in any of the treatment groups and no events of Torsade de Pointes were observed. QTcF increase from baseline that exceeds 60 msec was observed in 4.5 patients while on study (one in the 300 mg twice daily treatment group and three-four in the 400 mg twice daily treatment group).

...

No sudden deaths have been reported in any treatment group.

In the nilotinib 300 mg twice daily group, hematologic ADRs include myelosuppression: thrombocytopenia (18%), neutropenia (15%), and anemia (7%). See Table 3 for grade 3/4 laboratory abnormalities.

Discontinuation due to adverse events regardless of causality was observed in 109% of patients.

**In patients with rResistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP**

...

**Most Frequently Reported Adverse Drug Reactions**

Non-hematologic ADR (excluding laboratory abnormalities) that are-were reported in at least 5% of the patients in any of the TASIGNA clinical studies are shown in Table 2. These are ranked under heading of frequency, the most frequent first, using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ) or common ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ). The frequency is based on the highest for any TASIGNA group in the two studies, using one decimal precision for percentages.

**Table 2 Most Frequently Reported Non-hematologic Adverse Drug Reactions ( $\geq 5\%$  in any TASIGNA Group)**

			Newly Diagnosed Ph+ CML-CP						Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP			
			<u>3648</u> -month analysis						24-month analysis			
			TASIGNA 300 mg twice daily	TASIGNA 400 mg twice daily	IMATINIB 400 mg once daily	TASIGNA 300 mg twice daily	TASIGNA 400 mg twice daily	IMATINIB 400 mg once daily	TASIGNA 400 mg twice daily			
			ALL GRADES (%)			GRADE 3 or 4 (%)			ALL GRADES (%)	GRADE 3/4 (%)	CML -CP GRADE 3/4 (%)	CML -AP GRADE 3/4 (%)
System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite <sup>1</sup>	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
Nervous system disorders	Very common	Headache	<u>45.16</u>	22	<u>9.10</u>	1	1	<1	15	1	2	<1
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	14	21	<u>34.35</u>	<1	1	0	20	<1	<1	<1
	Very common	Constipation	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0

			Newly Diagnosed Ph+ CML-CP						Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP			
			3648-month analysis						24-month analysis			
			TASIGNA 300 mg twice daily	TASIGNA 400 mg twice daily	IMATINIB 400 mg once daily	TASIGNA 300 mg twice daily	TASIGNA 400 mg twice daily	IMATINIB 400 mg once daily	TASIGNA 400 mg twice daily			
			ALL GRADES (%)			GRADE 3 or 4 (%)			ALL GRADES (%)	GRADE 3/4 (%)	CML -CP GRADE 3/4 (%)	CML -AP GRADE 3/4 (%)
System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
	Very common	Diarrhea	98	7	30	<1	0	23	11	2	2	<1
	Very Common	Vomiting	6	9	18	0	1	0	10	<1	<1	0
	Common	Abdominal pain upper	10	8	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	Common	Abdominal pain	6	5	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	Common	Dyspepsia	5	65	56	0	<1	0	3	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash	33	3738	14	<1	3	2	28	1	2	0
	Very common	Pruritus	18	4415	56	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	Very common	Alopecia	10	14	5	0	0	0	9	0	0	0
	Very Common	Dry Skin	910	4011	5	0	0	0	5	0	0	0
	Common	Erythema	23	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia	10	11	12	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	Common	Arthralgia	78	910	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	Common	Muscle spasms	9	8	29	0	<1	1	8	<1	<1	0
	Common	Bone pain	4	5	34	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	Common	Pain in extremity	5	3	78	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	413	4011	4013	0	<1	41	17	1	1	<1
	Common	Asthenia	910	5	8	<1	<1	0	6	0	0	0
	Common	Edema peripheral	5	67	17	<1	0	0	6	0	0	0

<sup>1</sup> Also includes preferred term anorexia

Percentages are rounded to integer for presentation in this table. However, percentages with one decimal precision are used to identify terms with a frequency of at least 5% and to classify terms according to frequency categories.

## Additional Data from Clinical Trials

The following adverse drug reactions were reported in patients in the TASIGNA clinical studies at the recommended doses at a frequency of less than 5% (common is  $\geq 1/100$  and  $< 1/10$ ; uncommon is  $> 1/1,000$  and  $< 1/100$ ; single events are captured as Unknown in frequency). For laboratory abnormalities, very common events ( $\geq 1/10$ ) not included in Table 2 are also reported. These adverse reactions are included based on clinical relevance and ranked in decreasing order of seriousness within each category, [obtained from two clinical studies: 1 Newly diagnosed Ph+ CML-CP 48 months' analysis and 2. Resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP 24 months' analysis](#).

...

**Blood and Lymphatic System Disorders:** *Common:* [eosinophilia](#), febrile neutropenia, pancytopenia, lymphopenia. *Unknown frequency:* thrombocytopenia, leukocytosis; [eosinophilia](#).

...

**Metabolism and Nutrition Disorders:** *Very Common:* hypophosphatemia (including blood phosphorus decreased). *Common:* electrolyte imbalance (including hypomagnesemia, hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, hypocalcemia, hypercalcemia, hyperphosphatemia), diabetes mellitus, hyperglycemia, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, [hypertriglyceridemia](#). *Uncommon:* gout, dehydration, increased appetite, [dyslipidemia](#). *Unknown frequency:* hyperuricemia, hypoglycemia, [dyslipidemia](#).

...

**Vascular Disorders:** *Common:* hypertension, flushing. *Uncommon:* hypertensive crisis, peripheral arterial occlusive disease, hematoma, [arteriosclerosis](#). *Unknown frequency:* shock hemorrhagic, hypotension, thrombosis, [arteriosclerosis](#).

...

**Gastrointestinal Disorders:** *Common:* pancreatitis, abdominal discomfort, abdominal distension, dyspepsia, dysgeusia, flatulence. *Uncommon:* gastrointestinal hemorrhage, melena, mouth ulceration, gastroesophageal reflux, stomatitis, esophageal pain, dry mouth, [gastritis](#), sensitivity of teeth. *Unknown frequency:* gastrointestinal ulcer perforation, retroperitoneal hemorrhage, haematemesis, gastric ulcer, esophagitis ulcerative, subileus, [gastritis](#), enterocolitis, hemorrhoids, hiatus hernia, rectal hemorrhage, gingivitis.

...

**Investigations:** *Very Common:* alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, lipase increased. *Common:* hemoglobin decreased, blood amylase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood creatinine phosphokinase increased, blood alkaline phosphatase increased, [blood insulin increased](#), weight decreased, weight increased, [lipoprotein increased \(including very low density and high density\)](#). *Uncommon:* blood lactate dehydrogenase increased, blood urea increased, globulins decreased. *Unknown frequency:* troponin increased, blood bilirubin unconjugated increased, [blood insulin increased](#), blood insulin decreased, insulin C-peptide decreased, [lipoprotein increased \(including very low density and high density\)](#), blood parathyroid hormone increased.

## Laboratories abnormalities

Clinically relevant or severe abnormalities of routine hematologic or biochemistry laboratory values are presented in Table 3.

**Table 3 Grade 3/4 Laboratory Abnormalities**

	Newly diagnosed Ph+ CML-CP			Resistant or intolerant Ph+ CML-CP	
	TASIGNA 300 mg twice daily N = 279	TASIGNA 400 mg twice daily N = 277	IMATINIB 400 mg once daily N = 280	CML-CP N=321	CML-AP N=137
<b>Haematologic Parameters</b>					
Myelosuppression					
-Neutropenia	12%	11%	21%	31%	42%
-Thrombocytopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anaemia	4%	5%	6%	11%	27%
<b>Biochemistry Parameters</b>					
-Elevated creatinine	0%	0%	<1%	1%	<1%
-Elevated lipase	89%	89%	4%	18%	18%
-Elevated SGOT (AST)	1%	3%	1%	3%	2%
-Elevated SGPT (ALT)	4%	9%	3%	4%	4%
-Hypophosphataemia	67%	89%	910%	17%	15%
-Elevated Bilirubin (total)	4%	82%	<1%	7%	9%

...

## 5. Pharmacological properties

### 5.1. Pharmacodynamic properties

...

TASIGNA has little or no effect against the majority of other protein kinases examined, including [Src/SRC](#), except for the PDGF, KIT CSF-1R, DDR and Ephrin receptor kinases which it inhibits at concentrations within the range achieved following oral administration at therapeutic doses recommended for the treatment of CML (see Table 4).

...

## CLINICAL STUDIES

### Newly diagnosed Ph+ CML-CP

An open label, multicenter, randomized Phase III study was conducted to determine the efficacy of TASIGNA versus ~~Imatinib~~ [imatinib](#) in adult patients with cytogenetically confirmed newly diagnosed Ph+ CML-CP. Patients were within six months of diagnosis and were previously untreated for CML-CP, except for hydroxyurea and/or anagrelide. In addition, patients were stratified according to Sokal risk score at time of diagnosis.

...

The primary data analysis time point was when all 846 patients completed 12 months of treatment (or discontinued earlier). Subsequent analyses reflect when patients completed 24, [36](#) and [36-48](#) months of treatment (or discontinued earlier). The median time on treatment was approximately [36-48](#) months in all three treatment groups. The median actual dose intensity was 400 mg/day in the imatinib group, 593 mg/day in the nilotinib 300 mg twice daily group and [778-775](#) mg/day in the nilotinib 400 mg twice daily group. This study is on-going.

### Major molecular response (MMR)

...

The MMR rate at 12, 24, [36](#) and [36-48](#) months ~~is~~ [are](#) presented in Table 5.

Table 5 MMR rate

	TASIGNA 300 mg twice daily N=282 n (%)	TASIGNA 400 mg twice daily N=281 n (%)	Imatinib 400 mg once daily N=283 n (%)
<b>Major Molecular Response at 12 months</b>	125(44.3) <sup>1</sup>	120(42.7) <sup>1</sup>	63(22.3)
95% CI for response	[38.4,50.3]	[36.8,48.7]	[17.6, 27.6]
<b>Major Molecular Response at 24 months</b>	174 (61.7) <sup>1</sup>	166 (59.1) <sup>1</sup>	106 (37.5)
95% CI for response	[55.8,67.4]	[53.1,64.9]	[31.8,43.4]
<b>Major Molecular Response at 36 months<sup>2</sup></b>	165 (58.5) <sup>1</sup>	161 (57.3) <sup>1</sup>	109 (38.5)
95% CI for response	[52.5,64.3]	[51.3,63.2]	[32.8,44.5]
<b><a href="#">Major Molecular Response at 48 months<sup>3</sup></a></b>	<a href="#">169 (59.9)<sup>1</sup></a>	<a href="#">155 (55.2)</a>	<a href="#">124 (43.8)</a>
<a href="#">95% CI for response</a>	<a href="#">[54.0,65.7]</a>	<a href="#">[49.1,61.1]</a>	<a href="#">[38.0,49.8]</a>

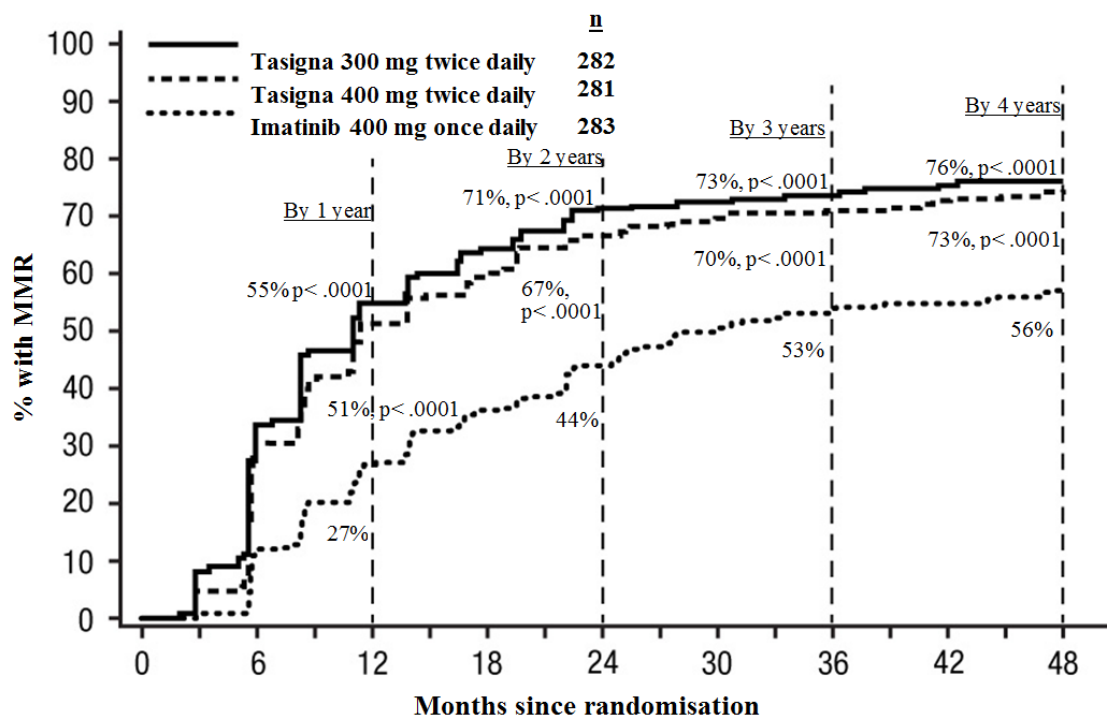
<sup>1</sup> CMH test p-value for response rate (vs. Imatinib 400 mg) <0.0001

<sup>2</sup> Only patients who were in MMR at a specific time point are included as responders for that time point. A total of 199 (35.2%) of all patients were not evaluable for MMR at 36 months (87 in the nilotinib 300 mg BID group and 112 in the imatinib group) due to missing/unevaluable PCR assessments (n=17), atypical transcripts at baseline (n=7), or discontinuation prior to the 36-month time point (n=175).

<sup>3</sup> [Only patients who were in MMR at a specific time point are included as responders for that time point. A total of 305 \(36.1%\) of all patients were not evaluable for MMR at 48 months \(98 in the nilotinib 300 mg BID group, 88 in the nilotinib 400 mg BID group and 119 in the imatinib group\) due to missing/unevaluable PCR assessments \(n=18\), atypical transcripts at baseline \(n=8\), or discontinuation prior to the 48-month time point \(n=279\).](#)

MMR rates by different time points (including patients who achieved MMR at or before those time points as responders) are presented in the cumulative incidence of MMR (Figure 1).

**Figure 1 Cumulative Incidence of MMR**



...

For all Sokal risk groups, the MMR rates at all time points remained consistently higher in the two nilotinib groups than in the imatinib group

In a retrospective analysis, 91% (234/258) of patients on nilotinib 300 mg twice daily achieved BCR-ABL levels  $\leq 10\%$  at 3 months of treatment compared to 67% (176/264) of patients on imatinib 400 mg once daily. Patients with BCR-ABL levels  $\leq 10\%$  at 3 months of treatment show a greater overall survival at 48 months compared to those who did not achieve this molecular response level (97% vs. 87% respectively [p=0.0116]).

Based on the Kaplan-Meier analyses of time to first MMR among all patients the probability of achieving MMR at different time points were higher in both nilotinib groups compared to the imatinib group (HR=2.21-2.24 and stratified log-rank p<0.0001 between nilotinib 300 mg twice daily and imatinib, HR=1.92 and stratified log-rank p<0.0001 between nilotinib 400 mg twice daily and imatinib).

...

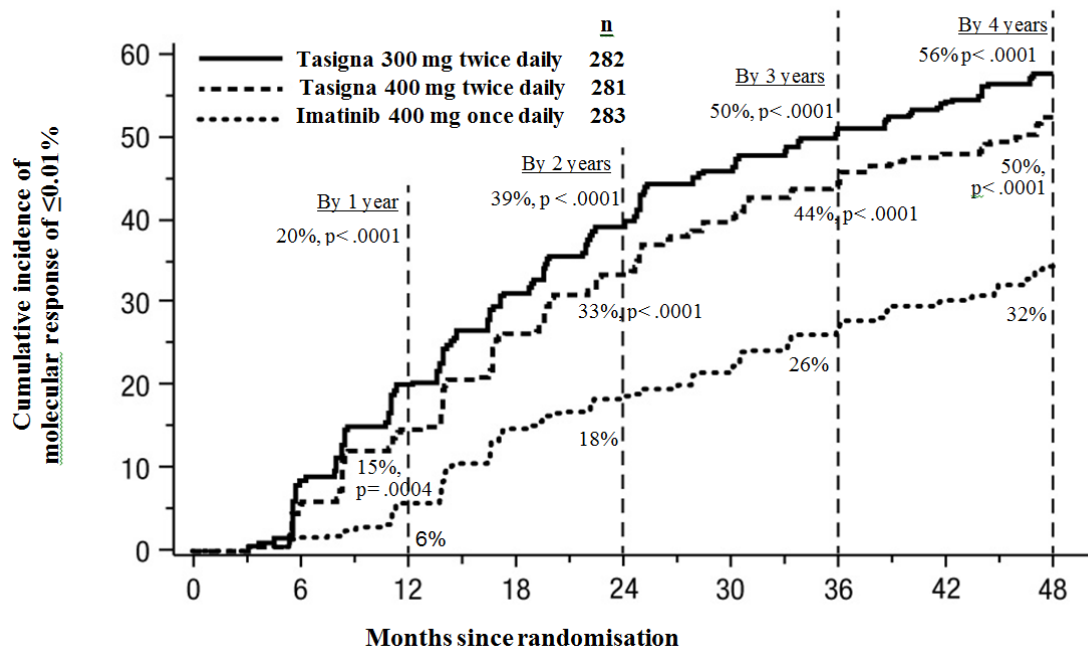
**Table 6 Proportions of patients who had molecular response of  $\leq 0.01\%$  (4 log reduction and  $\leq 0.0032\%$  (4.5 log reduction)**

	TASIGNA 300 mg twice daily N=282 (%)		TASIGNA 400 mg twice daily N=281 (%)		Imatinib 400 mg once daily N=283 (%)	
	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$
At 12 months	11.7	4.3	8.5	4.6	3.9	0.4
At 24 months	24.5	12.4	22.1	7.8	10.2	2.8
At 36 months	29.4	13.8	23.8	12.1	14.1	8.1
<b>At 48 months</b>	<b>33.0</b>	<b>16.3</b>	<b>29.9</b>	<b>17.1</b>	<b>19.8</b>	<b>10.2</b>



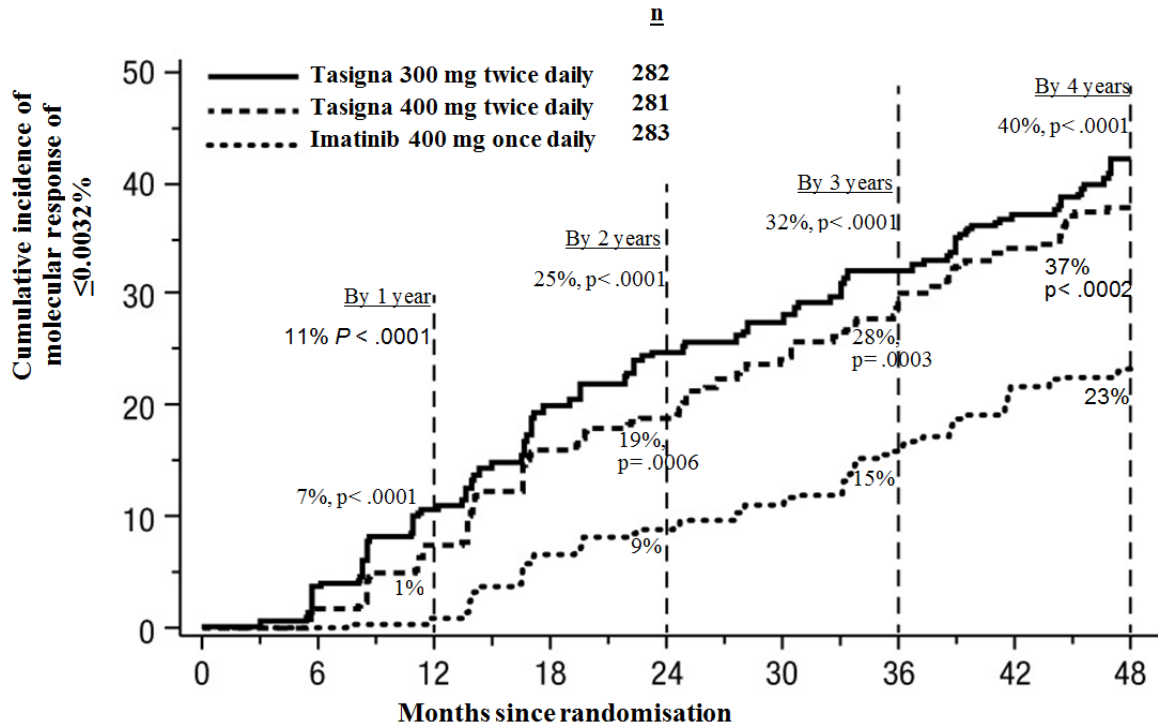
**Figure 2**  
0.01% (4 log reduction)

**Cumulative incidence of molecular response of  $\leq$**



**Figure 3**  
0.0032% (4.5 log reduction)

**Cumulative incidence of molecular response of  $\leq$  0.0032% (4.5 log reduction)**



**Duration of MMR**

Based on Kaplan-Meier estimates, the proportions of patients who achieved MMR and were maintaining response after 36-48 months were 95.092.8% (95% CI: 91.888.4% -to

**Novartis Pharma Services AG**  
**Israeli Branch**  
 36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
 P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
 Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**  
**סניף ישראל**  
 רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה  
 ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250  
 טלפון : 03-9201123 פקס : 03-9229331

98.397.2%) in the nilotinib 300 mg twice daily group, 93.992.4% (95% CI: 90.388.5% –to 97.496.3%) in the nilotinib 400 mg twice daily group and 88.488.9% (95% CI: 82.683.7% –to 94.294.0%) in the imatinib 400 mg once daily group.

...

**Table 7 CCyR rate**

	TASIGNA 300 mg twice daily N=282 n (%)	TASIGNA 400 mg twice daily N=281 n (%)	Imatinib 400 mg once daily N=283 N (%)
<b>By 12 months</b>			
<b>Complete Cytogenetic Response</b> 95% CI for response	226 (80.1) [75.0,84.6]	219 (77.9) [72.6,82.6]	184 (65.0) [59.2,70.6]
<b>CMH test p-value for response rate</b> (vs. Imatinib 400 mg)	<0.0001	0.0005	
<b>By 24 months</b>			
<b>Complete Cytogenetic Response</b> 95% CI for response	245 (86.9%) [82.4, 90.6]	238 (84.7%) [79.9, 88.7]	218 (77.0%) [71.7, 81.8]
<b>CMH test p-value for response rate</b> (vs. Imatinib 400 mg)	0.0018	0.0160	

### Duration of CCyR

Based on Kaplan-Meier estimates, the proportions of patients who achieved CCyR and were maintaining response after 36-48 months were 99.1% (95% CI: 97.9% –to 100%) in the nilotinib 300 mg twice daily group, 98.67% (95% CI: 97.1% –to 100%) in the nilotinib 400 mg twice daily group and 97.50% (95% CI: 95.494.7% –to 99.74%) in the imatinib 400 mg once daily group.

### Progression to AP/BC on treatment

Progression to AP/BC on treatment is defined as the time from the date of randomization to the first documented disease progression to AP/BC or CML-related death.

Overall by the cut-off date, 17 patients progressed to AP or BC on treatment (2 in the nilotinib 300 mg twice daily group, 3 in the nilotinib 400 mg twice daily group and 12 in the imatinib 400 mg once daily group). The estimated rates of patients free from progression to AP or BC at 36-48 months were 99.3%, 98.7% and 95.2%, respectively (HR=0.1599 and stratified log-rank p=0.0059 between nilotinib 300 mg BID and imatinib, HR=0.2457 and stratified log-rank p=0.0185 between nilotinib 400 mg BID and imatinib). No new events of progression to AP/BC were reported on-treatment since the 2-year analysis.

Including clonal evolution as a criterion for progression, a total of 24-25 patients progressed to AP or BC on treatment by the cut-off date (2-3 in the nilotinib 300 mg twice daily group, 5 in the nilotinib 400 mg twice daily group and 17 in the imatinib 400 mg once daily group). The estimated rates of patients free from progression to AP or BC including clonal evolution at 36-48 months were 99.398.5%, 97.9% and 93.2%, respectively (HR=0.11060.1619 and stratified log-rank p=0.0003-0009 between nilotinib 300 mg BID and imatinib, HR = 0.2848 and stratified log-rank p=0.0085 between nilotinib 400 mg BID and imatinib).

No new progression to AP/BC were reported since the 2-year analysis.

### Overall survival (OS)

A total of 38-43 patients died during treatment or during the follow-up after discontinuation of

treatment (13-15 in the nilotinib 300 mg twice daily group, 8-9 in the nilotinib 400 mg twice daily group and 17-19 in the imatinib 400 mg once daily group). Twenty-~~three~~-two (2322) of these 38-43 deaths were related to CML (5 in the nilotinib 300 mg twice daily group, 4 in the nilotinib 400 mg twice daily group and 14-13 in the imatinib 400 mg once daily group). The estimated rates of patients alive at 36-48 months were 95.194.3%, 97.096.7% and 94.093.3%, respectively (HR=0.75370.7768 and stratified log-rank p = 0.44130.4636 between nilotinib 300 mg twice daily and imatinib, HR=0.46070.4611 and stratified log-rank p = 0.06390.0498 between nilotinib 400 mg twice daily and imatinib). Considering only CML-related deaths as events, the estimated rates of OS at 36-48 months were 98.1%, 98.5% and 95.295.4%, respectively (HR=0.35110.3782 and stratified log-rank p = 0.03560.0547 between nilotinib 300 mg twice daily and imatinib, HR=0.27840.2290 and stratified log-rank p = 0.01590.0250 between nilotinib 400 mg twice daily and imatinib).

## Resistant or intolerant Ph+ CML

An ~~open-open~~-label multicenter Phase II study was conducted to determine the efficacy of TASIGNA (400 mg twice daily) in patients with imatinib resistant or intolerant CML with separate treatment arms for chronic and accelerated phase disease. The study is ongoing. Efficacy was based on 321 CP patients and 137 AP patients enrolled. Median duration of treatment was 561 days and 264 days, respectively (see Table 8). TASIGNA was administered on a continuous basis, (twice daily 2 hours after a meal and no additional food for at least one hour) unless there was evidence of inadequate response or disease progression. Dose escalation to 600 mg twice daily was allowed.

...

Separate treatment arms were also included in the Phase II study to study TASIGNA in a group of CP and AP patients who had been extensively pre-treated with multiple therapies including a tyrosine kinase inhibitor agent in addition to imatinib. Of these patients 30/36 (83%) were treatment-resistant-~~not intolerant~~. In 22 CP patients evaluated for efficacy TASIGNA induced a 32% MCyR rate and a 50% CHR rate. In 11 AP patients evaluated for efficacy, treatment induced a 36% overall HR rate.

After imatinib failure, 24 different BCR-ABL mutations were noted in 42% of chronic phase and 54% of accelerated phase CML patients who were evaluated for mutations. TASIGNA demonstrated efficacy in patients harboring a variety of BCR-ABL mutations associated with imatinib resistance, except T315I.

## 5.2. Pharmacokinetic properties

### Absorption

...

Single-dose administration of 400 mg of nilotinib, using 2 capsules of 200 mg whereby the content of each capsule was dispersed in one teaspoon of applesauce, was shown to be bioequivalent with a single dose administration of 2 intact capsules of 200 mg.

...

## 6. Pharmaceutical particulars

### 6.1. List of excipients

#### 150 mg ~~hard~~-capsules

Capsule content: Lactose monohydrate; Crospovidone; Poloxamer 188; Silica colloidal, anhydrous/Colloidal silicon dioxide; Magnesium stearate.

Capsule shell: Gelatin; Titanium dioxide (E-171); Iron oxide, red (E-172), Iron oxide, yellow (E-172).

Printing ink: Iron oxide, black (E-172).

Tasigna 150 mg capsule shell: Gelatin, Titanium dioxide (E171), Iron oxide yellow (E172), Iron oxide red (E172) and Printing ink: black.

## 200 mg **hard** capsules

Capsule content: Lactose monohydrate; Crospovidone; Poloxamer 188; Silica colloidal, anhydrous/Colloidal silicon dioxide; Magnesium stearate.

~~Tasigna 150 mg capsule shell: Gelatin, Titanium dioxide (E171), Iron oxide yellow (E172), Iron oxide red (E172) and Printing ink: black.~~

Tasigna 200 mg capsule shell: Gelatin, Titanium dioxide (E171), Iron oxide yellow (E172), Printing ink: red.

...

עדכונים שאושרו בעלון לצרכן:

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

...

## 2. לפני שימוש בתרופה:

יש לעקוב בזהירות אחר הוראות הרופא אין ניסיון בשימוש של טסיגנה בילדים ובמתבגרים (מתחת לגיל 18). אנשים מבוגרים בגיל 65 ומעלה יכולים להשתמש בטסיגנה באותה מנה כמו שאר המבוגרים.

## אין להשתמש בתכשיר בתרופה אס:

- אם יש לך אלרגיה (רגישות יתר) לנילוטיניב או לאחד ממרכיבי התרופה המופיעים בסעיף 6 "מידע נוסף".

## אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש לשימוש בתרופה:

אם הנך סבור שאתה עלול להיות אלרגי יש לידע את הרופא מבלי ליטול טסיגנה. אם אחד מהסעיפים הבאים חל עליך, ידע את הרופא שלך לפני נטילת טסיגנה.

...

- הנך מטופל בתרופות המשפיעות על קצב הלב (אנטי-ארייתמיות) או תרופות בעלות השפעה לא רצויה על תפקוד הלב (הארכת מרווח QT) (ראה להלן "אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות אס הנך לוקח תרופות אחרות").

- הנך מטופל בתרופות המשפיעות על הכבד (ראה להלן "אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות אס הנך לוקח תרופות אחרות").

...

- יש לך תנך סובל מהפרעה בכבד.

...

## במהלך טיפול בטסיגנה

פנה מיידית או בהקדם האפשרי לרופא שלך במקרה שהנך מתעלף (מאבד הכרה), או שהנך חש בפעימות לב לא סדירות במהלך הטיפול בטסיגנה, ייתכן שזה עקב בעיה רצינית בלב. דווחו מקרים לא שכיחים (בין מקרה 1 ל-1,000 ופחות מ-1 מקרה ל-100 מטופלים) של מוות פתאומי בחולים שטופלו בטסיגנה. הארכת מרווח ה-QT או אי סדירות בפעימות הלב עלולים להוביל למוות פתאומי.

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

אם הנך לוקח תרופות אחרות או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות הנמכרות ללא מרשם

ותוספי תזונה, עליך לדווח לרופא או לרוקח כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. במיוחד יש לידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

• ...

- ריפאמפיצין - משמש לטיפול בשחפת
- St. John's Wort - צמח מרפאת כשיר צמחי המשמש לטיפול בדיכאון ו**במצבים נוספים** (ידוע גם בשם **היפריקום פרמוראטום**)
- מידאזולם - משמש להקלה על מצבי חרדה לפני ניתוח

#### נהיגה ושתיה אלכוהול ושימוש במכונות

אם הנך חש בתופעות לוואי (כגון סחרחורת או הפרעות בראייה) העלולות להשפיע על היכולת לנהוג בביטחה או להפעיל כלים או מכונות לאחר נטילת טסיגנה, יש להימנע מפעילויות אלו עד שהשפעה עוברת.

#### מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

התכשיר מכיל לקטוז (סוכר חלב). אם הנך יודע שיש לך אי-סבילות ללקטוז, ידע את הרופא לפני נטילת טסיגנה.

כל כמוסה של טסיגנה 150 מ"ג מכילה כ- 117 מ"ג לקטוז מונוהידראט.

כל כמוסה של טסיגנה 200 מ"ג מכילה כ- 156 מ"ג לקטוז מונוהידראט.

#### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

המינון ואופן הטיפול יקבעו על-ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא:

אין לעבור על המנה המומלצת.

#### בדיקות ומעקב:

בדיקות הדם ינטרו גם את רמת השומנים בדמך.

בכל שאלה לגבי כיצד טסיגנה פועלת או מדוע נרשמה עבורך, יש לפנות לרופא. **אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר** או אם בטעות בלע משהו **אחר** את הכמוסות, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית החולים והבא את אריזת התרופה איתך. ייתכן ותזדקק לטיפול רפואי.

אם שכחת ליטול את התרופה בזמן הדרוש, אין ליטול מנה כפולה. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל והיועץ ברופא יש ליטול את המנה הבאה בזמן. אין ליטול שתי מנות ביחד על מנת לפצות על המנה שנשכחה.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

**גם אם חל שיפור במצב בריאותך** אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח. אין ליטול תרופות בחושך! יש לבדוק התוויות והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם.

#### 4. תופעות לוואי:

כמו בכל התרופות, חולים המטופלים בטסיגנה, עשויים לסבול מתופעות לוואי, למרות שלא כל אחד סובל מהן. השימוש בטסיגנה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן. לרוב התופעות הן קלות עד מתונות, ובדרך כלל נעלמות אחרי מספר ימים עד שבועות מתחילת הטיפול. אל תחשוש מהפירוש של תופעות הלוואי האפשריות, ייתכן שלא תתנסה באף אחת מהן.

תופעות לוואי עלולות להתרחש בשכיחויות מסוימות אשר מוגדרות כדלקמן:

תופעות לוואי שכיחות מאוד	עלולות להשפיע על יותר מ- 10 מטופלים בכל 100 מטופלים
תופעות לוואי שכיחות	עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 100 מטופלים
תופעות לוואי לא שכיחות	עלולות להשפיע על פחות מ- 1 מטופל בכל 100 מטופלים

**יש לדווח מיד לרופא במקרים הבאים:**

- קשיים או כאבים בזמן נשימה, שיעול, צפצוף עם או ללא חום (סימנים להפרעות בריאות).
- כאב חמור בבטן עליונה (בחלק האמצעי או השמאלי) (סימנים סימן אפשריים לדלקת בבלב)

- כאב או אי-נוחות, חולשה, או כיווצי שרירים ברגליים שיכולים להיות עקב ירידה בזרימת הדם, כיבים הנרפאים לאט או בכלל לא ושינויים נראים בצבע (הכחלה או חיוורון) או בטמפרטורה (קרירות) שכן סימפטומים אלו יכולים להיות סימן של חסימת עורקים בגפיים המושפעות (רגל או יד) ובאצבעות ([בהונות ואצבעות הידיים](#)).

#### תופעות לוואי נוספות:

...

#### תופעות לוואי לא שכיחות:

...

במהלך הטיפול בטסיגנה, ייתכן כי יהיו לך תוצאות בדיקות דם שאינן תקינות כגון רמת תאי דם נמוכה (תאי דם לבנים, תאי דם אדומים, טסיות דם), רמה גבוהה של ליפאז או אמילאז בדם (תפקוד לבלב), רמה גבוהה של בילירובין בדם (תפקוד כבד), רמה גבוהה של קראטינין בדם (תפקוד כליות), רמה גבוהה של אשלגן או רמה נמוכה של מגנזיום, רמה נמוכה [או גבוהה](#) בדם של אינסולין (הורמון המווסת רמות סוכר בדם). [רמה גבוהה של שומנים בדם](#).

אם [אחת מהתופעות](#) שצוינו לעיל משפיעות עליך [בצורה חמורה](#), [עליך ליידע את עקוב אחר עצת](#) הרופא שלך.

...

#### 5. איך לאחסן את התרופה?

...

אין ליטול תרופות בחושך! יש לבדוק התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. [הרכב משקפיים](#) אם הנך זקוק להם.

...

#### 6. מידע נוסף:

...

התכשיר מכיל לקטוז (סוכר חלב). אם הנך יודע שיש לך אי-סבילות ללקטוז, ידע את הרופא לפני נטילת טסיגנה.

...

[פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר.](#)

עלון זה נבדק ואושר על-ידי משרד הבריאות בתאריך: [ינואר 2013](#) יוני 2013.

...

העלוניים לצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

מג'ר' נעמה אור  
רוקחת ממונה