

האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד
ISRAEL GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION



General Secretary מזכירה
Dr. Adi Lahat ד"ר עדי להט
Chaim Sheba Medical Center
Ramat – Gan, Israel
zokadi@gmail.com

Committee
Dr. Eyal Shachar
Dr. Lior Katz
Dr. Michal Openhaim
Dr. Tova Rinis
Dr. Naim Abu Freha
Dr. Lev Lichtenstein

חברי הוועד
ד"ר איל שחר
ד"ר ליאור כץ
ד"ר מיכל אופנהיים
ד"ר טובה ריניס
ד"ר נעים אבו פרהה
ד"ר לב ליכטנשטיין

President יו"ר
Prof. Iris Dotan פרופ' איריס דותן
Rabin Medical Center
Petah Tikva, Israel
irisdo@clalit.org.il

12 באוגוסט 2019

לחברי האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד,

אנו מביאים לידיעתכם הודעת עדכון לאחר הודעה קודמת (מאי 2019) בנושא שהפצנו לגבי התרופה קסלגינו (Tofacitinib) לטיפול בקוליטיס כיבית.

במאי השנה הפצנו לכם ככתבה וכלשונה את ההודעה הזמנית האירופית מטעם רשות התרופות האירופית (EMA) שפורסמה בעקבות תוצאות מחקר פרוספקטיבי השוואתי בין קסלגינו לעומת מעכב TNF בחולים עם ארטריטיס ראומטואידית, מבוגרים מעל גיל 50 עם גורמי סיכון קרדיוסקולריים. בחולים שקיבלו קסלגינו במינון 10 מ"ג פעמיים ביום, נצפה במחקר זה שיעור גבוה יותר של תסחיפים ריאתיים ושל תמותה מכל סיבה שהיא, אשר לא נצפה במינון 5 מ"ג פעמיים ביום.

כעת פורסמה התייחסות לנושא זה גם מטעם הרשות האמריקאית FDA שכוללת הודעה אזהרה (Boxed warning). נוסח ההודעה המלאה מובא למטה כלשונה לידיעתכם. בעיקרון המלצת ה-FDA הינה להשתמש בקסלגינו במינון 10 מ"ג פעמיים ביום רק לאינדוקציה בת 8 שבועות, או מקסימום 16 שבועות במידת הצורך, ולאחר מכן לרדת למינון אחזקה של 5 מ"ג פעמיים ביום.

לציין שלמרות שקיימת הגברה מסוימת מלכתחילה של הסיכון לטרומבואמבולוזיס בחולים עם מחלת מעי דלקתית פעילה, לא המליצה הרשות האמריקאית וגם לא הרשות האירופית על הימנעות מהשימוש בתרופה באופן גורף בחולים אלו, אלא רק בחולים עם גורמי סיכון נוספים לטרומבואמבולוזיס, כמצוין למטה. הרשות האמריקאית בניגוד לאירופית המליצה גם על טיפול בקסלגינו רק לאחר כשלון נוגדן TNF בחולים עם קוליטיס כיבית.

לציין כי עמדת משרד הבריאות הישראלי, שהיא הינה העמדה המחייבת, טרם פורסמה, אך מצאנו לנכון לעדכן אתכם בהודעות הרשויות הללו. עדכונים יפורסמו באתר האיגוד בהתאם להבהרות שתתקבלנה.

בברכה,

פרופ' איריס דותן יו"ר האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד

פרופ' שומרון בן-חורין יו"ר החוג למחלות מעי דלקתיות

חברי ועד האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד

חברי ועד החוג למחלות מעי דלקתיות

האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד
ISRAEL GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION



General Secretary מזכירה
Dr. Adi Lahat ד"ר עדי להט
Chaim Sheba Medical Center
Ramat – Gan, Israel
zokadi@gmail.com

Committee
Dr. Eyal Shachar
Dr. Lior Katz
Dr. Michal Openhaim
Dr. Tova Rinis
Dr. Naim Abu Freha
Dr. Lev Lichtenstein

חברי הוועד
ד"ר איל שחר
ד"ר ליאור כץ
ד"ר מיכל אופנהיים
ד"ר טובה ריניס
ד"ר נעים אבו פרהה
ד"ר לב ליכטנשטיין

President יו"ר
Prof. Iris Dotan פרופ' איריס דותן
Rabin Medical Center
Petah Tikva, Israel
irisdo@clalit.org.il

FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR)

Additional Information for Health Care Professionals

- FDA has approved new warnings about an increased risk of thrombosis and death in patients treated with the 10 mg twice daily dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR).
- Tofacitinib 10 mg twice daily is not approved or recommended for the treatment of rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis.
- For the treatment of ulcerative colitis, reserve tofacitinib as second-line therapy for use in patients who have failed or cannot tolerate TNF blockers.
- For ulcerative colitis, use tofacitinib at the lowest effective dose and for the shortest duration needed to achieve/maintain therapeutic response.
 - The induction dose is 10 mg twice daily for 8 weeks. Evaluate patients and transition to maintenance therapy depending on therapeutic response. If needed, continue 10 mg twice daily for an additional 8 weeks or a maximum of 16 weeks. Discontinue 10 mg twice daily after 16 weeks if adequate therapeutic response is not achieved.
 - The maintenance dose is 5 mg twice daily. Use of 10 mg twice daily beyond induction should be limited to those with loss of response and used for the shortest duration, with careful consideration of the benefits and risks for the individual patient. Use the lowest effective dose needed to maintain response.
- Discontinue tofacitinib and promptly evaluate patients with symptoms of thrombosis.
- Avoid tofacitinib in patients who may be at increased risk of thrombosis.
- Counsel patients to seek medical attention immediately if they experience unusual symptoms, including those of thrombosis.
- Encourage patients to read the Medication Guide they receive with each tofacitinib prescription, which explains the safety risks and provides other important information.
- To help FDA track safety issues with medicines, report adverse events involving tofacitinib or other medicines to the FDA MedWatch program, using the information in the "Contact Us" box at the bottom of this page.

האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד
ISRAEL GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION



General Secretary מזכירה
Dr. Adi Lahat ד"ר עדי להט
Chaim Sheba Medical Center
Ramat – Gan, Israel
zokadi@gmail.com

Committee
Dr. Eyal Shachar
Dr. Lior Katz
Dr. Michal Openhaim
Dr. Tova Rinis
Dr. Naim Abu Freha
Dr. Lev Lichtenstein

חברי הוועד
ד"ר איל שחר
ד"ר ליאור כץ
ד"ר מיכל אופנהיים
ד"ר טובה ריניס
ד"ר נעים אבו פרהה
ד"ר לב ליכטנשטיין

President יו"ר
Prof. Iris Dotan פרופ' איריס דותן
Rabin Medical Center
Petah Tikva, Israel
irisdo@clalit.org.il

EMA Restrictions in use of Xeljanz while EMA reviews risk of blood clots in lungs

Information for healthcare professionals

- An increased risk of pulmonary embolism and overall mortality has been observed in a study with tofacitinib 10 mg twice daily in rheumatoid arthritis.
- These results come from study A3921133, an ongoing open-label [clinical trial](#) evaluating the safety of tofacitinib 5 mg twice daily and tofacitinib 10 mg twice daily compared with a tumour necrosis factor (TNF) inhibitor in patients with rheumatoid arthritis. Patients in the study are 50 years of age or older with at least one additional cardiovascular risk factor.
- The preliminary results of the study showed that there were 19 cases of pulmonary embolism out of 3,884 patient-years in the tofacitinib 10 mg twice daily arm of the study compared with 3 cases out of 3,982 in the TNF inhibitor arm. Additionally, there were 45 deaths from all causes out of 3,884 patient-years in the 10 mg twice daily arm compared with 25 cases out of 3,982 patient-years in the TNF inhibitor group.
- While an in-depth review of these risks is ongoing, doctors must not prescribe the 10 mg twice daily dose in patients:
 - with heart failure
 - with inherited coagulation disorders
 - who have had venous thromboembolism, either deep venous thrombosis or pulmonary embolism
 - who use combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy
 - with malignancy
 - who are undergoing major surgery.
- Additionally, other risk factors to be considered when prescribing tofacitinib 10 mg twice daily include age, obesity (BMI>30), smoking and immobilisation.
- Patients who are already treated with the 10 mg twice daily dose and are at high risk of pulmonary embolism should be switched to alternative treatments.
- While further assessment of the study results continues, prescribers should continue to adhere to the authorised dose of 5 mg twice daily for the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis.
- Patients receiving tofacitinib, irrespective of [indication](#), should be monitored for the signs and symptoms of pulmonary embolism, and be advised to seek medical attention immediately if they experience them.
- A letter is being sent to all healthcare professionals expected to prescribe the medicine to inform them of the temporary treatment recommendations.

האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד
ISRAEL GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION



General Secretary מזכירה
Dr. Adi Lahat ד"ר עדי להט
Chaim Sheba Medical Center
Ramat – Gan, Israel
zokadi@gmail.com

Committee חברי הוועד
Dr. Eyal Shachar ד"ר איל שחר
Dr. Lior Katz ד"ר ליאור כץ
Dr. Michal Openhaim ד"ר מיכל אופנהיים
Dr. Tova Rinis ד"ר טובה ריניס
Dr. Naim Abu Freha ד"ר נעים אבו פרהה
Dr. Lev Lichtenstein ד"ר לב ליכטנשטיין

President יו"ר
Prof. Iris Dotan פרופ' איריס דותן
Rabin Medical Center
Petah Tikva, Israel
irisdo@clalit.org.il

More about the medicine

Xeljanz (tofacitinib) was first authorised in the EU on 22 March 2017 to treat adults with moderate to severe rheumatoid arthritis (a disease that causes inflammation of the joints). In 2018, its use was extended to treat adults with psoriatic arthritis (red, scaly patches on the skin with inflammation of the joints) and severe ulcerative colitis (a disease causing inflammation and ulcers in the lining of the gut).

The [active substance](#) in Xeljanz, tofacitinib, works by blocking the action of enzymes known as Janus kinases. These enzymes play an important role in the process of inflammation that occurs in rheumatoid, psoriatic arthritis and ulcerative colitis. By blocking the enzymes' action, tofacitinib helps reduce the inflammation and other symptoms of these diseases.

Further information about the medicine can be found on the EMA website:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/xeljanz.

More about the procedure

This review of Xeljanz has been initiated at the request of the European Commission, under [Article 20 of Regulation \(EC\) No 726/2004](#). It follows a [previous review](#) of Xeljanz, which had been carried out in the context of a [safety signal](#).

The review is being carried out by the [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#), the Committee responsible for the evaluation of safety issues for human medicines, which will make a set of recommendations. The [PRAC](#) recommendations will then be forwarded to the [Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\)](#), responsible for questions concerning medicines for human use, which will adopt an opinion. The final stage of the review procedure is the adoption by the European Commission of a legally binding decision applicable in all EU Member States