



Broschyr för hälso- och sjukvårdspersonal

Tyenne® för följande indikationer:

- ▶ Rheumatoid Arthritis (RA)
- ▶ Jättecellsarterit (GCA)
- ▶ Polyartikular juvenil idiopatisk artrit (pJIA)
- ▶ Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)
- ▶ Kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningssyndrom (CRS)
- ▶ Behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation



Tyenne
20 mg/ml Koncentrat till infusionsvätska,
lösning



Tyenne
162 mg förfylld spruta



Tyenne
162 mg förfylld injektionspenna

Detta utbildningsmaterial tillhandahålls av Fresenius Kabi AB och är ett krav för marknadsgodkännandet för att ytterligare minska vissa risker. Fullständig förskrivarinformation finns i Tyenne produktresumé (SPC) på fass.se

Indikationer och användning

Tyenne Intravenös i.v.

- ▶ Tyenne i.v., i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för:
 - behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med MTX tidigare.
 - behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor- (TNF)-hämmare.
- ▶ Hos dessa patienter kan Tyenne ges som monoterapi vid intolerans mot MTX eller när fortsatt behandling med MTX är olämplig. Tyenne har visats reducera progressionshastigheten av leddskadan mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med MTX.
- ▶ Tyenne är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider. Tyenne kan ges som monoterapi (vid intolerans mot MTX eller när behandling med MTX är olämplig) eller i kombination med MTX.
- ▶ Tyenne, i kombination med MTX, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktorpositiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med MTX. Tyenne kan ges som monoterapi vid intolerans mot MTX eller när fortsatt behandling med MTX är olämplig.
- ▶ Tyenne är indicerat för behandling av kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningsyndrom (CRS, *cytokine release syndrome*) hos vuxna och barn från 2 års ålder.
- ▶ Tyenne är indicerat för behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation.

Tyenne subkutant (s.c.) - Förfylld spruta (PFS)

- ▶ Tyenne s.c., i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för
 - behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
 - behandling av måttlig till svår aktiv RA hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor- (TNF)-hämmare.
- ▶ Hos dessa patienter kan Tyenne ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig. Tyenne har visats reducera progressionshastigheten av lefskadan mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.
- ▶ Tyenne är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 1 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider. Tyenne kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat.
- ▶ Tyenne i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktor-positiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 2 år eller äldre, vilka har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med metotrexat. Tyenne kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.
- ▶ Tyenne är indicerat för behandling av jättecellsartrit (Giant Cell Arteritis, GCA) hos vuxna patienter.

Tyenne s.c. - Förfylld penna

- ▶ Tyenne, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för
 - behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med MTX tidigare.
 - behandling av måttlig till svår aktiv RA hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor- (TNF)-hämmare
- ▶ Hos dessa patienter kan Tyenne ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med MTX är olämplig. Tyenne har visats reducera progressionshastigheten av lefskadan mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med MTX.
- ▶ Tyenne är indicerat för behandling av jättecellsartrit (Giant Cell Arteritis, GCA) hos vuxna patienter.
- ▶ Tyenne är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 12 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider (se avsnitt 4.2).
- ▶ Tyenne kan ges som monoterapi (vid intolerans mot MTX eller när behandling med MTX är olämplig) eller i kombination med MTX.
- ▶ Tyenne i kombination med MTX, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktor-positiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 12 år eller äldre, vilka har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med MTX (se avsnitt 4.2).
- ▶ Tyenne kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med MTX är olämplig.

Viktiga risker med Tyenne

Det här avsnittet beskriver rekommendationerna beträffande att minimera och förebygga risker av Tyenne i patienter med RA, GCA, pJIA, SsJIA och Kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningsyndrom (CRS). Konsultera produktresumén innan du förskriver, förbereder eller administrerar Tyenne.

Allvarliga infektioner

Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som får immunosuppressiva medel inklusive tocilizumab. Informera patienter och föräldrar/vårdnadshavare om att tocilizumab kan försämra patientens motståndskraft mot infektioner. Patienter och föräldrar/vårdnadshavare ska instrueras att **omedelbart kontakta sjukvårdspersonal** om några tecken eller symtom som tyder på infektion uppstår, för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

Behandling med tocilizumab ska inte initieras hos patienter med aktiva eller misstänkta infektioner. tocilizumab kan försvaga tecken och symtom på akut infektion, vilket kan fördröja fastställande av diagnosen. Tidiga och lämpliga åtgärder ska vidtas för att behandla allvarliga infektioner. Se Varningar och försiktighet (produktresumén avsnitt 4.4) för ytterligare information.

Komplikationer av divertikulit (inklusive gastrointestinal perforation)

Informera patienter och föräldrar/vårdnadshavare till patienter att vissa patienter som har behandlats med tocilizumab har fått allvarliga biverkningar i magen och tarmarna. Instruera patienterna och föräldrar/vårdnadshavare till patienter att **omedelbart söka medicinsk rådgivning** om tecken eller symtom på svar, ihållande buksmärta, blödning och/eller oförklarlig ändring i tarmtömningsvanor med feber uppkommer för att säkerställa snabb utredning och att lämplig behandling sätts in.

Tocilizumab bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av sår i tarm eller divertikulit vilket kan förknippas med tarmperforation. Se Varningar och försiktighet (produktresumén avsnitt 4.4) för ytterligare information.

Diagnos av MAS hos sJIA

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är ett allvarligt livshotande tillstånd som kan utvecklas hos patienter med sJIA.

Det finns för närvarande inga allmänt accepterade, definitiva diagnoskriterier även om preliminära kriterier har publicerats.¹

Differentialdiagnoserna till MAS är många på grund av att syndromet orsakar varierande förändringar i flera organsystem och att de mest framträdande kliniska symtomen, däribland feber, hepatosplenomegali och cytopeni, är ospecifika. Detta medför att det ofta är svårt att snabbt ställa en klinisk diagnos. Andra drag vid MAS inkluderar neurologiska förändringar och avvikande laboratorievärden, däribland hypofibrinogenemi. Framgångsrik behandling av MAS med ciklosporin och glukokortikoider har rapporterats.

Eftersom denna komplikation är allvarlig och livshotande, och att det ofta är svårt att ställa en snabb diagnos, är det viktigt att patienter med aktiv sJIA övervakas noga och vårdas omsorgsfullt.

IL-6 hämning och MAS

Vissa av de laboratorieavvikelser som är associerade med tocilizumab-administrering på grund av den hämmande effekten på IL-6, liknar vissa av de laboratorieavvikelser som är associerade med MAS (t.ex. minskning av antalet leukocyter, neutrofiler och trombocyter samt sänkning av serumfibrinogen och sänka, vilka samtliga uppträder tydligast inom en vecka efter administrering av tocilizumab). Ferritinnivån sjunker ofta vid administrering av tocilizumab men stiger ofta vid MAS och kan därför vara en användbar åtskiljande laboratorieparameter.

Karaktäristiska kliniska fynd vid MAS (CNS-dysfunktion, blödning och hepatosplenomegali) är, om de föreligger, användbara för att etablera diagnosen MAS vid medicinering med IL-6-hämmande medel. Klinisk erfarenhet och patientens kliniska status, tillsammans med tidpunkten för laboratorieproverna i förhållande till administreringen av tocilizumab, måste vägleda tolkningen av dessa laboratoriedata och deras potentiella betydelse vid diagnostisering av MAS.

I kliniska prövningar har tocilizumab inte studerats hos patienter under en episod med aktivt MAS.

Hematologiska avvikelser: Trombocytopeni och potentiell risk för blödning och/eller neutropeni

Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX. Det kan finnas en ökad risk för neutropeni hos patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare. Allvarlig neutropeni kan vara associerad med en ökad risk för allvarliga infektioner, dock har det hittills inte funnits något klart samband mellan minskning i neutrofiler och förekomsten av allvarliga infektioner i kliniska studier med tocilizumab.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab rekommenderas det inte att inleda behandling med tocilizumab hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) $< 2 \times 10^9/L$. Försiktighet ska iaktas vid övervägande att inleda behandling med tocilizumab hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs. trombocytantal $< 100 \times 10^3/\mu L$). Hos patienter som utvecklar ett ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ eller ett trombocytantal $< 50 \times 10^3/\mu L$ rekommenderas inte fortsatt behandling.

Monitoring:

► **Hos patienter med RA och GCA** bör antalet neutrofiler och trombocyter monitoreras 4 till 8 veckor efter behandlingens början och därefter enligt gällande klinisk praxis.

► **Hos patienter med sJIA eller pJIA** bör nivåer av neutrofiler och trombocyter övervakas vid det andra administrationstillfället och därefter i enlighet med god klinisk praxis.

Ytterligare rekommendationer angående neutropeni och trombocytopeni finns i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet i produktresumén.

Information om dosjustering och ytterligare monitorering finns i avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt i produktresumén.

¹Ravelli A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005; 146: 598-604.

Hepatotoxicitet

Vid behandling med tocilizumab har övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats som vanligt förekommande (se avsnitt 4.8 i produktresumén). En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. MTX) användes i kombination med tocilizumab.

Allvarliga fall av läkemedelsinducerade leverskador, inklusive akut leversvikt, hepatit och ikterus har observerats vid användning av tocilizumab (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Allvarlig leverskada inträffade inom tidsintervallet 2 veckor till mer än 5 år efter att behandling med tocilizumab påbörjats. Fall av leversvikt som krävt levertransplantation har rapporterats.

Rekommendera patienter att söka vård omedelbart om de upplever tecken och symtom på leverskada, såsom trötthet, buksmärter och gulsot.

Försiktighet bör iakttas vid övervägande att inleda behandling med tocilizumab hos patienter med förhöjt ALAT eller ASAT $>1,5$ x ULN. Hos patienter med ALAT eller ASAT >5 x ULN innan behandlingen inleds rekommenderas inte att påbörja behandling.

Monitoring:

- ▶ **Hos patienter med RA, GCA, pJIA och sJIA** bör ALAT/ASAT monitoreras var 4:e till 8:e vecka under behandlingens första 6 månader och därefter var 12:e vecka. För ALAT- eller ASAT-förhöjningar $>3-5$ x ULN, bekräftade med upprepad provtagning, bör behandlingen med Tyenne avbrytas.
- ▶ För rekommenderade dosjustering respektive utsättning av tocilizumab på grund av transaminasnivåer, se avsnitt 4.2 i produktresumén.
- ▶ Om det är kliniskt indicerat kan andra levertest, såsom bilirubin övervägas.

Se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt, 4.4 Varningar och försiktighet samt 4.8 Biverkningar i produktresumén för ytterligare information.

Dosjusteringar på grund av avvikande leverenzym

Dosjusteringar på grund av avvikande leverenzym finns i tabellen nedan.

Labbvärde, ALT eller AST	Åtgärd hos patienter med RA och GCA behandlad med förfylld penna eller spruta	Åtgärd hos patienter med RA behandlad med infusionslösning	Åtgärd hos patienter med pJIA eller sJIA
1-3 gånger ULN	Ändra dosen av samtidig sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (för RA) eller immunmodulerande medel (GCA) om möjligt. För långvarig ökning inom detta intervall, minska frekvensen av Tylene till att injicera varannan vecka alternativt avbryt Tylene tills ALAT/ASAT har normaliserats. Beroende på vad som är kliniskt lämpligt, börja om med injektion varje eller varannan vecka.	Ändra dosen av samtidig givna metotrexat om möjligt. För långvarig ökning inom detta intervall, minska dosen Tylene till 4 mg/kg alternativt avbryt Tylene tills ALAT/ASAT har normaliserats. Beroende på vad som är kliniskt lämpligt, börja om med 4 mg/kg eller 8 mg/kg.	Ändra dosen av samtidig givna metotrexat om möjligt. För långvarig ökning inom detta intervall, avbryt Tylene tills ALAT/ASAT har normaliserats.
3-5 gånger ULN	Avbryt Tylene till dess att det är lägre än 3 gånger ULN och följ rekommendationerna för ALAT/ASAT 1-3 gånger UNL. För långvarig ökning 3 gånger ULN (bekräftat genom upprepad provtagning), avbryt Tylene.	Avbryt Tylene till dess att det är lägre än 3 gånger ULN och följ rekommendationerna för ALAT/ASAT 1-3 gånger UNL. För långvarig ökning 3 gånger ULN (bekräftat genom upprepad provtagning), avbryt Tylene.	Ändra dosen av samtidig givna metotrexat om möjligt. Avbryt Tylene till dess att det är lägre än 3 gånger ULN och följ rekommendationerna för 1-3 gånger UNL.
> 5 gånger ULN	Avbryt Tylene	Avbryt Tylene	Avbryt Tylene. Beslutat att avbryta behandling vid pJIA och sJIA för labavvikelser bör bedömas utifrån medicinsk bedömning för respektive patient.

Förhöjda lipidnivåer och potentiell risk för kardiovaskulära/cerebrovaskulära händelser

Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande total-kolesterol, LDL (*low-density lipoprotein*), HDL (*high-density lipoprotein*) och triglycerider observerades hos patienter som behandlats med Tylene.

Monitoring:

- ▶ Lipidparametrar bör mätas 4 till 8 veckor efter att behandling med Tylene påbörjats.

Patienter bör omhändertas enligt lokala kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi. Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och 4.8 Biverkningar i produktresumén för ytterligare information.

Maligniteter

Immunomodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet. Hälso- och sjukvårdspersonal bör vara medvetna om behovet av att snabba och lämpliga åtgärder vidtas för att diagnostisera och behandla maligniteter.

Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och 4.8 Biverkningar i produktresumén för ytterligare information.

Demyeliniseringsrubbingar

Läkare bör vara uppmärksamma på symtom som kan tyda på nydebuterade centrala demyeliniseringsrubbingar. Sjukvårdspersonal bör vara medvetna om behovet av att snabba och lämpliga åtgärder vidtas för att diagnostisera och behandla demyeliniseringsrubbingar. Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet i produktresumén för ytterligare information.

Infusions-/injektionsreaktioner

Allvarliga reaktioner vid injektions-/infusionsstället kan förekomma när Tyenne administreras. Rekommendationer för hantering av infusions-/injektionsreaktioner finns i under Varningar och försiktighet, avsnitt 4.4, produktresumén för Tyenne samt i Tyenne "Dosing guide".

Avbrytande av behandling vid sJIA och pJIA

Rekommendationer för avbrytande av behandling hos patienter med sJIA och pJIA finns i avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt i produktresumén.

Dosering och administreringsätt

Beräkningar av dos för samtliga indikationer och läkemedelsformer (intravenös och subkutan) finns i Tyenne "Dosing guide" samt i avsnitt 4.2 i produktresumén.

Pediatriska Patienter

Säkerhet och effekt av subkutan toclizumab hos barn från födsel till yngre än 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

En justering av dosen bör endast baseras på en bestående förändring i patientens kropps vikt över tid.

Den förfyllda injektionspennan ska inte användas för att behandla patienter under 12 års ålder eftersom det finns en potentiell risk för intramuskulär injektion, på grund av ett tunnare lager av subkutan vävnad.

sJIA-patienter

Patienter måste ha en kroppsvikt på minst 10 kg när Tyenne ges subkutan.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnummer (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt anges i patientens journal.

Generella rekommendationer

Innan du administrerar Tyenne, fråga patienten eller föräldrar/vårdgivare om patienten:

- ▶ Har en infektion, behandlas för en infektion eller tidigare haft återkommande infektioner
- ▶ Har tecken på infektion såsom feber, hosta eller huvudvärk eller inte mår bra
- ▶ Har herpes zoster eller annan hudinfektion med öppna sår
- ▶ Har haft någon typ av allergisk reaktion mot tidigare läkemedel, inklusive tocilizumab
- ▶ Har diabetes eller något annat underliggande tillstånd som kan göra att de lätt drabbas av infektioner
- ▶ Har tuberkulos eller om de har varit i nära kontakt med någon som har/har haft tuberkulos
 - I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar vid RA bör patienterna undersökas för latent tuberkulosinfektion innan behandling med Tyenne satts in. Patienter med latent tuberkulos bör behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandling med Tyenne sätts in.
- ▶ Tar andra biologiska läkemedel mot RA eller atorvastatin, kalciumhämmare, teofyllin, warfarin, fenytoin, ciklosporin, metylprednisolon, dexametason eller bensodiazepiner
- ▶ Har haft eller har virushepatit eller annan leversjukdom
- ▶ Har en historia av gastrointestinala sår eller divertikulit
- ▶ Har nyligen fått en vaccination eller är planerad att vaccineras
- ▶ Har cancer, kardiovaskulära riskfaktorer så som förhöjt blodtryck och förhöjda kolesterolvärden eller måttliga till svåra njurfunktionsproblem
- ▶ Har ihållande huvudvärk

Graviditet: Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under (och upp till 3 månader efter) behandlingen. Tocilizumab ska inte användas under graviditet förutom då det är absolut nödvändigt.

Amning: Det är okänt om tocilizumab utsöndras i human bröstmjolk. Ett beslut om huruvida amning respektive behandling med tocilizumab ska fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling med tocilizumab.

Patienter och föräldrar/vårdnadshavare till patienter med sJIA- eller pJIA bör rådas att söka läkarhjälp om tecken/symtom (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet som tyder på att en tuberkulosinfektion uppstår under eller efter behandling med tocilizumab.

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Varje misstänkt biverkning bör rapporteras.

Formulär och information finns på www.lakemedelsverket.se.

Biverkningar bör även rapporteras till Fresenius Kabi. Kontakta Fresenius Kabi via e-mail, biverkning@fresenius-kabi.com eller telefon 020-116 68 44.

Eftersom Tyenne är ett biologiskt läkemedel ska hälso- och sjukvårdspersonal rapportera biverkningar med produktnamnet och batchnumret.

Anteckningar:



Fresenius Kabi AB

Produktfrågor: medinfo.sverige@fresenius-kabi.com

Övriga frågor: kundservice@fresenius-kabi.com