



Folheto para Profissionais da saúde

Tyenne para as seguintes indicações:

- Artrite reumatoide (AR)
- Arterite de células gigantes (ACG)
- Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJP)
- Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS)
- Síndrome de liberação de citocinas (SLC) grave ou de risco à vida induzida por células T com receptor de antígeno quimérico (CAR)
- Doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos hospitalizados que estão recebendo corticosteroides sistêmicos e que necessitam de suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica.



Tyenne 20mg/ml solução para diluição para infusão



Tyenne 162mg seringa preenchida



Tyenne 162mg caneta preenchida

Esse material educativo é fornecido pela **Fresenius Kabi Brasil Ltda.** e é obrigatório como condição da Autorização de Comercialização para minimizar riscos importantes selecionados.

Informações completas sobre a prescrição podem ser encontradas na bula de Tyenne

<https://www.fresenius-kabi.com/br/medicamentos>



Indicações

Tyenne Intravenoso (IV)

- Tyenne IV, em associação com metotrexato (MTX), é indicado para:
 - o tratamento de artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com MTX.
 - o tratamento da AR ativa moderada a grave em pacientes adultos que responderam inadequadamente ou foram intolerantes à terapia anterior com um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).
- Nesses pacientes, Tyenne pode ser administrado como monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento contínuo com MTX for inadequado. Foi demonstrado que Tyenne reduz a taxa de progressão do dano articular medido por raios X e melhora a função física quando administrado em combinação com MTX.
- Tyenne é indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) em pacientes com 2 anos de idade ou mais, que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides sistêmicos. Tyenne pode ser usado isoladamente em combinação com MTX.
- Tyenne em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. Tyenne pode ser usado em monoterapia em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.
- Tyenne é indicado para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas (SLC) grave ou de risco à vida induzida por células T com receptor de antígeno quimérico (CAR) em pacientes adultos e pediátricos a partir dos 2 anos de idade.
- Tyenne é indicado para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos hospitalizados que estão recebendo corticosteroides sistêmicos e que necessitam de suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica.

Tyenne Subcutâneo (SC) - Seringa preenchida

- Tyenne SC, em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para:
- tratamento de artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com MTX.
- o tratamento da AR ativa moderada a grave em pacientes adultos que responderam inadequadamente ou foram intolerantes à terapia anterior com um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).
- Nesses pacientes, Tyenne pode ser administrado como monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento contínuo com MTX for inadequado. Foi demonstrado que Tyenne reduz a taxa de progressão do dano articular medido por raios X e melhora a função física quando administrado em combinação com MTX.
- Tyenne é indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) em pacientes com 1 anos de idade ou mais, que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides sistêmicos. Tyenne pode ser usado isoladamente em combinação com MTX.
- Tyenne em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. Tyenne pode ser usado em monoterapia em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.
- Tyenne é indicado para o tratamento de arterite de células gigantes em pacientes adultos.

Tyenne Subcutâneo (SC) - Caneta preenchida

- Tyenne SC, em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para:
- tratamento de artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com MTX.
- o tratamento da AR ativa moderada a grave em pacientes adultos que responderam inadequadamente ou foram intolerantes à terapia anterior com um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).
- Nesses pacientes, Tyenne pode ser administrado como monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento contínuo com MTX for inadequado. Foi demonstrado que Tyenne reduz a taxa de progressão do dano articular medido por raios X e melhora a função física quando administrado em combinação com MTX.
- Tyenne é indicado para o tratamento de arterite de células gigantes em pacientes adultos.
- Tyenne é indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) em pacientes com 12 anos de idade ou mais, que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides sistêmicos. Tyenne pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.
- Tyenne em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 12 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. Tyenne pode ser usado em monoterapia em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.

Advertências e Precauções de Tyenne

Esta seção descreve recomendações para minimizar ou evitar reações adversas de Tyenne em pacientes com Artrite reumatoide (AR), Arterite de células gigantes (ACG), Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP), Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) e Síndrome de liberação de citocinas (SLC) grave ou com risco de vida induzida por células T CAR. Consulte a bula antes de prescrever, preparar ou administrar Tyenne.

Infecções sérias

Infecções sérias e, em alguns casos, fatais foram relatadas em pacientes em tratamento com agentes imunossupressores, incluindo tocilizumabe. Informe aos pacientes e pais/responsáveis que o tocilizumabe pode diminuir sua resistência a infecções. Instrua os pacientes (incluindo crianças menores, que podem ser menos capazes de comunicar seus sintomas) e os responsáveis por crianças a **entrar imediatamente em contato com o médico assistente** se apresentarem qualquer sintoma sugestivo de infecção, a fim de garantir avaliação rápida e instituição de tratamento apropriado.

Recomenda-se vigilância para detecção, em tempo hábil, de infecções graves em pacientes sob tratamento com agentes imunossupressores, como o tocilizumabe, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem estar reduzidos em consequência da supressão da reação de fase aguda. Consulte o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES da bula para mais informações.

Complicações da diverticulite (incluindo perfuração gastrointestinal)

Informe aos pacientes e aos pais/responsáveis pelos pacientes que foram relatados eventos de perfuração diverticular, como complicação de diverticulite em pacientes tratados com tocilizumabe. Instrua o paciente a **procurar atendimento médico imediato** se surgirem sinais ou sintomas de dor abdominal grave e persistente, hemorragia e/ou mudança inexplicável nos hábitos intestinais com febre, para garantir uma avaliação rápida e o tratamento adequado. O tocilizumabe deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlceras intestinais ou diverticulite. Consulte o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES da bula para mais informações.

Diagnóstico de SAM na AIJS

A síndrome de ativação de macrófagos (SAM) é um distúrbio grave com risco de vida que pode se desenvolver em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJ). Atualmente, não há critérios diagnósticos definitivos universalmente aceitos, embora tenham sido publicados critérios preliminares.¹

O diagnóstico diferencial da SAM é amplo devido às anormalidades variáveis e multissistêmicas do distúrbio e à natureza inespecífica das características clínicas mais proeminentes, que incluem febre, hepatoesplenomegalia e citopenia. Como resultado, é difícil obter um diagnóstico clínico rápido. Outras características da SAM incluem anormalidades neurológicas e anormalidades laboratoriais, como hipofibrinogenaemia. O tratamento bem-sucedido da SAM foi relatado com ciclosporina e glicocorticoides.

A gravidade e a natureza de risco de vida dessa complicação, juntamente com as frequentes dificuldades de se obter um tratamento adequado, são fatores que podem levar a um aumento da mortalidade na obtenção de um diagnóstico rápido, exigem vigilância adequada e gerenciamento cuidadoso dos pacientes com AIJS ativa.

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

Inibição da IL-6 e SAM

Algumas das características laboratoriais associadas à administração de tocilizumabe, relacionadas à inibição da IL-6, são semelhantes a algumas das características laboratoriais associadas ao diagnóstico de SAM (como o declínio na contagem de leucócitos, contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas, fibrinogênio sérico e taxa de sedimentação de eritrócitos; todas elas ocorrem principalmente na semana seguinte à administração de tocilizumabe). Os níveis de ferritina frequentemente diminuem com a administração de tocilizumabe, mas muitas vezes aumentam com a SAM e, portanto, podem ser um parâmetro laboratorial diferencial útil.

Os achados clínicos característicos da SAM (disfunção do sistema nervoso central, hemorragia e hepatoesplenomegalia), se presentes, são úteis para estabelecer o diagnóstico de SAM no contexto da inibição da IL-6. A experiência clínica e o estado clínico do paciente, juntamente com o momento das amostras laboratoriais em relação à administração do tocilizumabe, devem orientar a interpretação desses dados laboratoriais e sua possível importância no diagnóstico da SAM.

Em estudos clínicos, o tocilizumabe não foi estudado em pacientes durante um episódio de SAM ativa.

Anormalidades hematológicas: Trombocitopenia e o risco potencial de sangramento e/ou neutropenia

Ocorreram reduções nas contagens de neutrófilos e plaquetas após o tratamento com tocilizumabe 8 mg/kg em combinação com MTX. Pode haver um risco maior de neutropenia em pacientes que tenham sido tratados anteriormente com um antagonista de TNF. A neutropenia grave pode estar associada a um risco maior de infecções graves, embora não tenha havido uma associação clara entre a diminuição de neutrófilos e a ocorrência de infecções graves em estudos clínicos com tocilizumabe até o momento.

Em pacientes não tratados anteriormente com tocilizumabe, o início não é recomendado em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) abaixo de 2×10^9 /L. Deve-se ter cautela ao considerar o início do tratamento com tocilizumabe em pacientes com baixa contagem de plaquetas (ou seja, contagem de plaquetas abaixo de 100×10^3 / μ L). Em pacientes que desenvolvem uma ANC $< 0,5 \times 10^9$ /L ou uma contagem de plaquetas $< 50 \times 10^3$ / μ L, a continuação do tratamento não é recomendada.

Monitoramento:

- **Em pacientes com AR e ACG,** a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.
- **Em pacientes com AIJP e AIJS,** a contagem de neutrófilos deve ser monitorada no momento da segunda administração e regularmente após esse período.

Para maiores informações, consulte as seções 8. "Posologia e Modo de usar", 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS da bula.

Hepatotoxicidade

Observou-se elevação leve e moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento de tocilizumabe (vide item 9. "Reações Adversas" da bula). Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos, que são conhecidos por causar hepatotoxicidade (metotrexato, por exemplo), foram administrados em combinação com tocilizumabe. Lesões hepáticas graves induzidas por medicamento, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia, foram observadas com tocilizumabe (vide item 9. "Reações Adversas – Experiência pós-comercialização" na bula). A lesão hepática grave ocorreu entre 2 semanas e mais de 5 anos após o início do tratamento com tocilizumabe. Foram relatados casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante de fígado.

Aconselhe os pacientes a procurar ajuda médica imediatamente se apresentarem sinais e sintomas de lesão hepática, como cansaço, dor abdominal e icterícia.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com elevação das transaminases TGO ou TGP acima de 1,5 x o limite superior da normalidade (LSN) (TGP ou TGO > 1,5 x LSN). O tratamento não é recomendado a pacientes com TGO ou TGP acima de 5 x LSN, em pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS.

Monitoramento:

- **Em pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS**, os níveis de TGO/TGP devem ser monitorados a cada 4 a 8 semanas nos primeiros 6 meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas posteriormente. Para elevações de TGO ou TGP > 3 a 5 x LSN, o tratamento com tocilizumabe deve ser interrompido.
- Para modificações recomendadas de dose, incluindo a descontinuação do tratamento com tocilizumabe, com base nos níveis das transaminases hepáticas, vide item 8. "Posologia e Modo de usar" da bula.
- Quando clinicamente indicado, outros exames de função hepática, incluindo bilirrubina, devem ser considerados.

Para maiores informações, consulte as seções 8. "Posologia e Modo de usar", 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS da bula.

Modificação de Dose devido a anormalidades nas enzimas hepáticas

As modificações de dose devido a anormalidades nas enzimas hepáticas estão registrados na tabela abaixo.

Valor laboratorial de TGO ou TGP	Conduta em pacientes com AR e ACG tratados com canetas ou seringas preenchidas	Conduta em pacientes com AR tratados com solução para infusão	Conduta em pacientes com AIJP e AIJS
>1 a 3 x limite superior da normalidade (LSN)	Modificar a dose de DMARDs (AR) ou outros agentes imunomoduladores (ACG) concomitantes, se apropriado. Para aumentos persistentes nestes níveis, reduza a frequência da dose de Tyenne para semanas alternadas ou interrompa Tyenne até que TGO/TGP estejam normalizadas. Reiniciar com injeção semanal ou injeção em semanas alternadas, se clinicamente apropriado.	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes nessa faixa, reduza a dose de Tyenne para 4 mg/ kg ou interrompa a administração de Tyenne até normalização da ALT/AST (TGP/TGO). Reiniciar o tratamento com 4 mg/kg ou 8 mg/kg, conforme apropriado.	Modificar a dose de o MTX concomitante se for o caso. Para aumentos persistentes nesse intervalo, interrompa Tyenne até que ALT/AST estejam normalizadas.
>3 a 5 x ULN	Interromper a dosagem de Tyenne até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN. Para aumentos persistentes > 3 x LSN (confirmado por repetição do exame), descontinuar a administração de Tyenne .	Interromper a dosagem de Tyenne até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN. Para aumentos persistentes > 3 x LSN (confirmado por repetição do exame), descontinuar a administração de Tyenne.	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado. Interromper a dosagem de Tyenne até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN.
>5 x ULN	Descontinuar a administração de Tyenne	Descontinuar a administração de Tyenne	Interromper o uso de Tyenne. A decisão de descontinuar Tyenne na AIJP e AIJS devido a uma anormalidade laboratorial deve ser baseada na avaliação médica de cada paciente.

Elevações de parâmetros lipídicos e risco potencial de eventos cardiovasculares/cerebrovasculares

Foram observadas elevações nos níveis de lipídios, tais como colesterol total, triglicérides e/ou lipoproteína de baixa densidade (LDL), em pacientes tratados com tocilizumabe.

Monitoramento:

f Em todos os pacientes, os níveis de lipídios devem ser monitorados de 4 a 8 semanas após o início do tratamento com tocilizumabe.

Os pacientes devem ser tratados de acordo com os protocolos clínicos locais para o tratamento de hiperlipidemia. Para maiores informações, consulte os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS da bula.

Malignidades

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidade. Os profissionais de saúde devem estar cientes da necessidade de medidas oportunas e apropriadas para diagnosticar e tratar malignidades. Para maiores informações, consulte os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS da bula.

Distúrbios desmielinizantes

Os médicos devem estar atentos aos sintomas potencialmente indicativos de novos distúrbios desmielinizantes centrais. Os profissionais de saúde devem estar cientes da necessidade de medidas oportunas e apropriadas para diagnosticar e tratar distúrbios desmielinizantes. Para maiores informações, consulte os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS da bula.

Reações de infusão/injeção

Podem ocorrer reações graves no local da injeção/infusão durante a administração de Tyenne. Recomendações para o tratamento de reações de infusão/injeção podem ser encontradas no item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES da bula de Tyenne, bem como no Guia de Dosagem de Tyenne.

Interrupção da dose na AIJS e AIJP

As recomendações para interrupções de dose em pacientes com AIJS e AIJP podem ser encontradas no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR da bula.

Dosagem e administração

Os cálculos de dose para todas as indicações e formulações (IV e SC) podem ser encontrados no Guia de Dosagem de Tyenne, bem como no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR da bula.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia da formulação subcutânea de Tyenne em crianças desde o nascimento até menos de 1 ano não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Uma mudança na dose deve se basear apenas em uma mudança consistente no peso corporal do paciente ao longo do tempo.

A caneta preenchida não deve ser usada para tratar pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade, pois há um risco potencial de injeção intramuscular devido à camada mais fina de tecido subcutâneo.

Pacientes com AIJS

Os pacientes devem ter um peso corporal mínimo de 10 kg quando estiverem recebendo Tyenne por via subcutânea.

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

Recomendações gerais

Antes de iniciar Tyenne, pergunte ao paciente ou aos pais/responsáveis se o paciente:

- Tem uma infecção, está em tratamento para uma infecção ou tem um histórico de infecções recorrentes
- Apresenta sinais de infecção, como febre, tosse ou dor de cabeça, ou não está se sentindo bem
- Tem herpes-zóster ou qualquer outra infecção de pele com feridas abertas
- Teve alguma reação alérgica a medicamentos anteriores, incluindo tocilizumabe
- Tem diabetes ou outras condições subjacentes que podem predispor-lo à infecção
- Tem tuberculose (TB) ou esteve em contato próximo com alguém que teve TB
- Conforme recomendado para outras terapias biológicas, todos os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com tocilizumabe.
Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe
- Está tomando outros medicamentos biológicos para tratar a AR ou recebendo atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenitoína, ciclosporina, metilprednisolona, dexametasona ou benzodiazepínicos
- Teve ou tem atualmente hepatite viral ou qualquer outra doença hepática
- Tem histórico de úlceras gastrointestinais ou diverticulite
- Recebeu recentemente uma vacina ou está programado para receber qualquer vacina
- Tem câncer, fatores de risco cardiovascular, como pressão arterial elevada e níveis elevados de colesterol, ou problemas moderados a graves na função renal
- Tem dores de cabeça persistentes

Gravidez: Pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante (e até 3 meses após) o tratamento. O Tyenne não deve ser usado durante a gravidez, a menos que clinicamente indicado, e apenas se os potenciais benefícios clínicos advindos de seu uso para a mãe excederem os potenciais riscos à saúde do feto.

Amamentação: Não se sabe se o tocilizumabe é excretado no leite materno humano. A decisão em se manter / interromper o aleitamento materno ou em se manter / interromper a terapia com Tyenne deve levar em consideração os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Os pacientes e os pais/responsáveis de pacientes com AIJS ou AIJP devem ser aconselhados a procurar orientação médica se sinais/sintomas (por exemplo, tosse persistente, perda de peso, febre baixa) sugestivos de infecção por tuberculose ocorrerem durante ou após o tratamento com tocilizumabe.

Você também deve relatar efeitos colaterais para a **Fresenius Kabi Brasil Ltda** enviando um e-mail para SAC contato.brasil@fresenius-kabi.com ou ligando para o **0800 707 3855**. Ao relatar efeitos colaterais, você pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança de Tyenne.

Como TYENNE é um medicamento biológico, os profissionais de saúde devem relatar as reações adversas pelo nome da marca e número do lote.

Notas:

