

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se sidst i brochuren, hvordan bivirkninger indberettes.

Tyenne (tocilizumab) Brochure til sundhedspersonale

Tyenne (tocilizumab) til behandling af følgende indikationer:

- ▶ Reumatoid artrit [intravenøs eller subkutan]
- ▶ Kæmpecelle arteritis [subkutan]
- ▶ Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (også kaldet juvenil idiopatisk polyartrit) [intravenøs eller subkutan]
- ▶ Systemisk juvenil idiopatisk artrit [intravenøs eller subkutan]
- ▶ Kimærisk antigenreceptor (CAR) T-celleinduceret svær eller livstruende cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) [intravenøs]
- ▶ Coronavirussygdom 2019 (COVID-19) hos voksne, som får systemiske kortikosteroider, og som kræver supplerende ilt eller mekanisk ventilering [Intravenøs]



Tyenne 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning



Tyenne 162 mg fyldt injektionssprøjte



Tyenne 162 mg fyldt pen

Denne brochure til sundhedspersonale er påkrævet som en betingelse for markedsføringstilladelsen for Tyenne og indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Tyenne. Denne brochure til sundhedspersonale skal læses sammen med produktresuméet for Tyenne, samt doserings- og administrationsvejledning for Tyenne, der medfølger dette dokument, da den indeholder vigtige oplysninger om Tyenne herunder en brugsvejledning.

Formål

Dette materiale indeholder anbefalinger til minimering eller forebyggelse af vigtige risici ved tocilizumab-behandling hos patienter med reumatoid artrit, kæmpecelle arteritis, polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, systemisk juvenil idiopatisk artrit, coronavirussygdom [intravenøs] samt kimærisk antigenreceptor (CAR) T-celleinduceret svær eller livstruende cytokinfrigivelsessyndrom [intravenøs].

Læs produktresuméet inden ordination, klargøring og administration af Tyenne (tocilizumab).

Alvorlige infektioner

Der er rapporteret alvorlige og i nogle tilfælde dødelige fatale infektioner hos patienter i behandling med immunsupprimerende lægemidler, herunder Tyenne (tocilizumab). Patienter og forældre/værger skal informeres om, at tocilizumab kan nedsætte patientens modstandsdygtighed over for infektioner. Oplys patienten og dennes forældre/værger om **straks at søge læge**, hvis der opstår tegn eller symptomer, der kunne tyde på infektion, for at sikre hurtig evaluering og passende behandling.

Behandling med tocilizumab må ikke påbegyndes hos patienter med aktive eller formodede infektioner. Tocilizumab kan mindske tegn og symptomer på akut infektion, hvilket kan forsinke diagnosticeringen. Rettidige og passende tiltag bør implementeres for at håndtere alvorlige infektioner. Der henvises til afsnittet "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" (pkt. 4.4 i produktresuméet) for yderligere oplysninger.

Komplikationer ved diverticulitis (herunder gastrointestinal perforation)

Oplys patienter og forældre/værger om, at nogle patienter behandlet med tocilizumab har oplevet alvorlige bivirkninger i maven og tarmene. Oplys patienten og dennes forældre/værger om **straks at søge læge**, hvis der opstår tegn eller symptomer på svære vedvarende abdominalsmerter, blødning og/eller uforklarlige ændringer i toiletvaner samt feber, for at sikre hurtig evaluering og passende behandling.

Tocilizumab bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft intestinale ulcerationer eller diverticulitis, som kan være forbundet med gastrointestinal perforation, i anamnesen. Der henvises til afsnittet "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" (pkt. 4.4 i produktresuméet) for yderligere oplysninger.

Diagnose af makrofagaktiveringssyndrom (MAS) ved sJIA

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) er en alvorlig, livstruende tilstand, der kan udvikles hos sJIA-patienter. Der er i øjeblikket ingen universelt accepterede definitive diagnostiske kriterier, selvom der er blevet publiceret præliminære kriterier¹.

Differentialdiagnosen af MAS er bred grundet sygdommens variabler og abnormaliteter, der berører flere systemer, og på grund af den uspecifikke natur af de mest fremtrædende kliniske tegn, der omfatter feber, hepatosplenomegali og cytopeni. Det er derfor ofte vanskeligt at stille en hurtig klinisk diagnose. Andre tegn på MAS omfatter neurologiske abnormaliteter og laboratorie-abnormaliteter som fx hypofibrinogenæmi. Der har været indberetninger om vellykket behandling af MAS med cyclosporin og glukokortikoider.

Den alvorlige og livstruende karakter af denne komplikation, kombineret med, at det ofte er vanskeligt at stille en hurtig diagnose, nødvendiggør passende årvågenhed og omhyggelig behandling af patienter med aktiv sJIA.

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

IL-6 hæmning og MAS

Nogle af de laboratorieværdier, der er forbundet med administration af tocilizumab i forbindelse med hæmning af IL-6, svarer til nogle af de laboratorieværdier, der er forbundet med MAS-diagnosen (fx fald i leukocytaltal, neutrofilocytaltal, trombocytaltal, s-fibrinogen og sedimenteringshastighed for erythrocytter, som alle primært forekommer inden for 1 uge efter administration af tocilizumab). Ferritinniveauet falder ofte ved administration af tocilizumab, men stiger ofte ved MAS og kan derfor være en brugbar differentialparameter ved laboratorieundersøgelser.

Karakteristiske fund ved MAS (dysfunktion i centralnervesystemet, blødning og hepatosplenomegali), kan - hvis de påvises - være brugbare til at stille MAS-diagnosen i forbindelse med IL-6-hæmning. Patientens kliniske historie samt aktuelle status skal, i kombination med laboratorieundersøgelser på fastsatte tidspunkter i forbindelse med administration af tocilizumab, vejlede fortolkningen af disse laboratoriedata og deres potentielle betydning i forhold til at stille en MAS-diagnose.

Tocilizumab er ikke undersøgt i kliniske forsøg hos patienter under en episode med aktiv MAS.

Hæmatologiske abnormaliteter: Trombocytopeni og potentiel risiko for blødning og/eller neutropeni

Der er forekommet fald i neutrofilocyt- og trombocytaltal efter behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombination med methotrexat (MTX). Der kan være øget risiko for neutropeni hos patienter, der tidligere har været i behandling med en TNF-antagonist. Svær neutropeni kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner. Til dato er der dog ikke påvist klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocytaltallet og forekomsten af alvorlige infektioner i kliniske forsøg med tocilizumab.

Det frarådes at påbegynde behandling med tocilizumab hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab og som har et absolut neutrofilocytaltal under $2 \times 10^9/l$. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med tocilizumab hos patienter med lavt trombocytaltal (dvs. trombocytaltal under $100 \times 10^3/\mu l$). Fortsat behandling anbefales ikke hos patienter, der udvikler et absolut neutrofilocytaltal på $< 0,5 \times 10^9/l$ eller et trombocytaltal på $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Monitorering:

► **Hos RA- og GCA-patienter** bør neutrofilocytter og trombocytter monitoreres 4-8 uger efter behandlingsstart og herefter i overensstemmelse med almindelig klinisk praksis.

► **Hos sJIA- og pJIA-patienter** bør neutrofilocytter og trombocytter monitoreres i forbindelse med anden infusion og herefter i overensstemmelse med god klinisk praksis.

Yderligere anbefalinger for neutropeni og trombocytopeni findes i afsnittet *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen* under pkt. 4.4 i produktresuméet.

Detaljer vedrørende dosisjustering og yderligere monitorering findes i afsnittet *Dosering og administration* under pkt. 4.2 i produktresuméet.

Hepatoksicitet

Forbigående eller intermitterende lette til moderate stigninger i leveraminotransferaserne er indberettet som almindeligt forekommende ved behandling med tocilizumab (se pkt. 4.8 i produktresuméet). Der blev observeret en øget hyppighed af disse stigninger, når potentielle hepatotoksiske lægemidler (fx MTX) blev givet i kombination med tocilizumab. Hvis klinisk indiceret, bør andre leverfunktionstest, inklusive bilirubin, overvejes.

Der er observeret tilfælde af alvorlige lægemiddelinducerede leverskader, herunder akut leversvigt, hepatitis og gulsot, ved behandling med tocilizumab (se pkt. 4.8 i produktresuméet). De alvorlige leverskader opstod mellem 2 uger og mere end 5 år efter behandling med tocilizumab var påbegyndt. Der er rapporteret tilfælde af leversvigt, der resulterede i levertransplantation.

Der skal udvises forsigtighed, når det overvejes at påbegynde behandling med tocilizumab hos patienter med forhøjet ALAT- eller ASAT $> 1,5$ x øvre normalgrænse. Behandling med tocilizumab frarådes til patienter med ALAT- eller ASAT-værdier > 5 x øvre normalgrænse ved baseline.

Monitorering:

- ▶ Hos RA-, GCA-, pJIA- og sJIA-patienter, bør ALAT- og ASAT-niveauer monitoreres hver 4.-8. uge i de første 6 måneder af behandlingen og efterfølgende hver 12. uge.
- ▶ Anbefalinger vedrørende dosisændringer baseret på transaminaseniveauer, herunder seponering af Tylene, findes i pkt. 4.2 i produktresuméet.
- ▶ Ved ALAT- eller ASAT-stigninger $> 3-5$ x øvre normalgrænse, bekræftet ved gentagne målinger, bør behandling med tocilizumab afbrydes.

Der henvises til pkt. 4.2 Dosering og administration, pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen samt pkt. 4.8 Bivirkninger i produktresuméet for yderligere information.

Forhøjede lipidtal og potentiel risiko for kardiovaskulære/cerebrovaskulære hændelser

Der er observeret stigninger i lipidparametre, herunder total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider hos patienter behandlet med tocilizumab.

Monitorering:

- ▶ Lipidparametre bør vurderes 4-8 uger efter påbegyndt behandling med tocilizumab.

Patienterne bør behandles i overensstemmelse med lokale retningslinjer for behandling af hyperlipidæmi. Der henvises til pkt. 4.4 *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen* og 4.8 *Bivirkninger* i produktresuméet for yderligere information.

Maligniteter

Immunmodulerende lægemidler kan øge risikoen for malignitet. Sundhedspersonalet skal være opmærksom på behovet for rettidige og passende tiltag med henblik på diagnosticering og behandling af maligniteter.

Der henvises til pkt. 4.4 *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen* og 4.8 *Bivirkninger* i produktresuméet for yderligere information.

Demyeliniserende sygdomme

Læger bør være særligt opmærksomme på symptomer, der kan indikere forekomst af nye, centrale demyeliniserende sygdomme. Sundhedspersonalet bør være opmærksom på behovet for rettidige og passende tiltag med henblik på diagnosticering og behandling af demyeliniserende sygdomme.

Der henvises til pkt. 4.4 *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen* i produktresuméet for yderligere information.

Infusions-/injektionsreaktioner

Der kan opstå alvorlige reaktioner ved injektions-/infusionsstedet i forbindelse med administration af tocilizumab. Anbefalinger vedrørende håndtering af infusions-/injektionsreaktioner findes i afsnittet *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*, pkt. 4.4 i produktresuméet, samt i *Tyenne® Doserings- og administrationsvejledning*.

Dosisafbrydelse ved sJIA og pJIA

Anbefalinger vedrørende dosisafbrydelser hos sJIA- og pJIA-patienter findes i afsnittet *Dosering og administration*, pkt. 4.2 i produktresuméet.

Dosering og administration

Dosisberegninger for alle indikationer og formuleringer (IV og SC) findes i *Tyenne® Doserings- og administrationsvejledning* for Tyenne (tocilizumab) samt under pkt. 4.2 i produktresuméet.

Pædiatriske patienter

Sikkerheden og effekten af tocilizumab som subkutan formulering hos børn fra fødsel til under 1 år er ikke fastslået. Der foreligger ingen data.

Dosisændring skal alene baseres på en regelmæssig ændring i patientens kropsvægt over tid.

Den fyldte pen må ikke anvendes til behandling af pædiatriske patienter < 12 år, da der er en potentiel risiko for intramuskulær injektion, eftersom det subkutane vævslag er tyndere.

sJIA-patienter

Patienterne skal have en kropsvægt på mindst 10 kg, når de får tocilizumab subkutant.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Inden du administrerer Tyenne (tocilizumab), skal du spørge patienten eller dennes forældre/værge om patienten:

- ▶ Har en infektion, behandles for en infektion eller har tilbagevendende infektioner i anamnesen
- ▶ Har tegn på en infektion, såsom feber, hoste eller hovedpine, eller føler sig utilpás
- ▶ Har herpes zoster eller anden hudinfektion med åbne sår
- ▶ Har haft allergiske reaktioner i forbindelse med tidligere behandlinger, inklusive tocilizumab
- ▶ Har diabetes eller anden underliggende sygdom, der kan disponere patienten for infektion
- ▶ Har tuberkulose eller har været i tæt kontakt med nogen, der har haft tuberkulose
 - som det anbefales for andre biologiske behandlinger af RA, bør patienten screenes for latent tuberkuloseinfektion, inden behandling med tocilizumab påbegyndes. Patienter med latent tuberkulose skal gives standard-antimykobakteriel behandling, inden behandlingen med tocilizumab påbegyndes.
- ▶ Tager andre biologiske lægemidler til behandling af RA eller behandles med atorvastatin, calcium-antagonister, theophyllin, warfarin, phenytoin, ciclosporin, methylprednisolon, dexamethason eller benzodiazepiner
- ▶ Har, eller har haft, hepatitis eller anden lever-sygdom
- ▶ Har haft tilfælde med gastrointestinal ulceration eller diverticulitis
- ▶ For nyligt er blevet vaccineret, eller om der er planer om at skulle vaccineres
- ▶ Har kræft, kardiovaskulære risikofaktorer, som forhøjet blodtryk og forhøjede kolesterolniveauer eller moderate til svære nyrefunktionsproblemer
- ▶ Har vedvarende hovedpine

Graviditet: Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling (og indtil 3 måneder efter behandling). Tocilizumab må ikke anvendes under graviditet med mindre, det er tvingende nødvendigt.

Amning: Det vides ikke, om tocilizumab udskilles i human mælk. Beslutningen om, hvorvidt amningen skal fortsætte/stoppe, eller om behandlingen med tocilizumab skal fortsætte/stoppe, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amningen overfor kvindens fordele ved behandlingen med tocilizumab.

Patienter og forældre/værger til sJIA- eller pJIA-patienter anbefales at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn/symptomer (fx vedvarende hoste, afmagring/vægttab, lav feber), som kan være tegn på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med Tyenne.

Anmodning om indberetning af bivirkninger

Det er vigtigt at indberette formodede bivirkninger efter, at et lægemiddel er godkendt. Det gør det muligt løbende at vurdere benefit/risk-balancen for det pågældende produkt.

Sundhedspersonalet opfordres til at indberette enhver mistanke om bivirkninger via det nationale rapporteringssystem.

Formodede bivirkninger af Tyenne (tocilizumab) skal indberettes til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S.
Websted: www.meldenbivirkning.dk.

Angiv venligst så mange oplysninger som muligt ved indberetningen, herunder information om anamnese, eventuelle samtidige medicineringer samt datoer for bivirkningens indtræden og behandling.

Kontakt

Hvis du, patienten, forældrene, værgeren eller omsorgspersonen ønsker yderligere information om Tyenne (tocilizumab), kan Fresenius Kabi kontaktes på tlf. 33181600 eller www.fresenius-kabi.dk.

For yderligere information, se produktresumé og indlægsseddel, som du kan finde på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside www.ema.europa.eu