



Brochure pour les professionnels de santé

TYENNE est indiqué dans le traitement :

- ▶ De la Polyarthrite Rhumatoïde (PR)
- ▶ De l'Artérite à Cellules Géantes (ACG)
- ▶ De l'Arthrite Juvénile Idiopathique systémique (AJIs)
- ▶ De l'Arthrite Juvénile Idiopathique polyarticulaire (AJIp)
- ▶ Du Syndrome de Relargage de Cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)
- ▶ De la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique



TYENNE
20 mg/mL solution à diluer pour perfusion



TYENNE
162 mg solution injectable en seringue préremplie

Ce matériel éducatif est fourni par **Fresenius Kabi France** et est obligatoire en tant que condition de l'autorisation de mise sur le marché afin de minimiser les risques importants pour la santé.

Pour plus d'informations sur TYENNE, veuillez consulter le RCP disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Indications et utilisations

TYENNE Voie intraveineuse (IV) Flacons

► TYENNE IV, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.
- Le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Chez ces patients, TYENNE peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que TYENNE, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

► TYENNE est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes

systémiques. TYENNE peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

- TYENNE en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. TYENNE peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.
- TYENNE est indiqué dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.
- TYENNE est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

TYENNE Voie Sous-cutanée (SC) Seringue et stylo préremplis

► TYENNE SC, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.
- Le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Chez ces patients, TYENNE peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que le tocilizumab, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

- TYENNE est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 1 an et plus (**seringue**) / 12 ans et plus (**stylo**), qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. TYENNE peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.
- TYENNE en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus (**seringue**) / 12 ans et plus (**stylo**), qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. TYENNE peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.
- TYENNE est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG).

Risques importants liés à TYENNE

Cette section décrit les recommandations de minimisation et de prévention des risques importants de TYENNE chez les patients atteints de PR, d'ACG, d'AJIp, d'AJIs et de SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les cellules CAR-T. Consultez le RCP avant de prescrire, de préparer ou d'administrer TYENNE.

Infections graves

Des infections graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs, y compris le tocilizumab. Avertissez vos patients et les parents/tuteurs que le tocilizumab peut diminuer la résistance aux infections. Incitez-les à **consulter immédiatement un médecin** si un symptôme quelconque suggérant une infection apparaît, afin de procéder à une évaluation médicale rapide et à l'administration d'un traitement approprié.

Le traitement par tocilizumab ne doit pas être instauré chez les patients présentant une infection active. Le tocilizumab peut atténuer les signes et les symptômes d'une infection aiguë, retardant ainsi le diagnostic. Des mesures appropriées doivent être mises en œuvre pour traiter les infections graves. Veuillez vous référer aux « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP pour plus de détails.

Complications de diverticulite et risque de perforation gastro-intestinale

Avertissez les patients et parents/tuteurs que certains patients traités par tocilizumab ont eu des effets secondaires graves au niveau de l'estomac et des intestins. Incitez-les à **consulter immédiatement un médecin** en cas de signes ou de symptômes de douleur abdominale sévère et persistante, d'hémorragie et/ou de changement inexplicable du transit intestinal accompagné de fièvre, afin d'assurer une évaluation rapide et un traitement approprié.

Le tocilizumab doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal ou de diverticulite, qui peuvent être associés à une perforation gastro-intestinale. Veuillez vous référer aux « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (rubrique 4.4 du RCP) pour plus de détails.

Diagnostic du Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) chez les patients atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique systémique (AJIs)

Le SAM est une complication grave identifiée de l'Arthrite Juvénile Idiopathique systémique pouvant engager le pronostic vital.

Il n'y a actuellement aucun critère diagnostique universellement reconnu bien que des critères préliminaires aient été publiés¹.

Le diagnostic différentiel du SAM est large en raison des anomalies variables et multisystémiques liées à cette complication et de la nature non-spécifique des signes cliniques les plus importants, qui incluent fièvre, hépatosplénomégalie et cytopénie. Par conséquent, il est souvent difficile d'en faire un diagnostic clinique rapide. Parmi les autres manifestations caractéristiques du SAM, on trouve des anomalies neurologiques et des anomalies biologiques dont la baisse du fibrinogène. La ciclosporine et les glucocorticoïdes se sont montrés efficaces pour traiter le SAM.

La sévérité de cette complication, menaçant le pronostic vital, associée à la difficulté fréquente de poser rapidement son diagnostic, nécessitent une vigilance appropriée et une prise en charge attentive des patients atteints d'AJIs.

Inhibition des récepteurs de l'IL-6 et SAM

Le tocilizumab entraîne des modifications de certains paramètres biologiques (liées à l'inhibition de l'IL-6) qui sont similaires aux anomalies biologiques observées dans le SAM (telles que baisse du nombre de leucocytes, de neutrophiles, de plaquettes, du fibrinogène et de la vitesse de sédimentation ; toutes ces anomalies apparaissant plus particulièrement dans la semaine suivant l'administration de tocilizumab). En revanche, le taux de ferritine diminue fréquemment avec l'administration de tocilizumab mais augmente souvent dans le SAM et peut, par conséquent, aider au diagnostic différentiel.

Dans un contexte d'inhibition de l'IL-6, certains signes cliniques caractéristiques du SAM (trouble du système nerveux central, hémorragie et hépatosplénomégalie) sont utiles pour poser le diagnostic, lorsqu'ils sont présents. Le délai d'apparition des anomalies biologiques par rapport à l'administration de tocilizumab, associé à l'évaluation de l'état clinique du patient ainsi qu'à l'expérience du clinicien, doivent guider l'interprétation du tableau clinique et biologique en cas de suspicion de SAM.

Dans les essais cliniques, le tocilizumab n'a pas été étudié chez les patients pendant un épisode de SAM actif.

Anomalies hématologiques : Thrombopénie et risque potentiel de saignement et/ou de neutropénie

Des diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes ont été observées après un traitement par tocilizumab 8 mg/kg en association avec le méthotrexate (MTX). Il peut y avoir un risque accru de neutropénie chez les patients ayant déjà été traités par un antagoniste du TNF. Une neutropénie sévère peut être associée à un risque accru d'infections graves, bien qu'il n'y ait pas eu d'association claire entre la diminution du nombre de neutrophiles et la survenue d'infections graves dans les essais cliniques menés à ce jour avec du tocilizumab.

Chez les patients n'ayant jamais été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée en cas de numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à $2 \times 10^9/L$. La prudence est de mise lorsqu'on envisage d'instaurer un traitement par tocilizumab chez des patients présentant une faible numération plaquettaire (c'est-à-dire une numération plaquettaire inférieure à $100 \times 10^3/\mu L$). Chez les patients qui développent un $NAN < 0,5 \times 10^9/L$ ou une numération plaquettaire $< 50 \times 10^3/\mu L$, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Contrôle :

- ▶ **Chez les patients atteints de PR et d'ACG**, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux bonnes pratiques cliniques.
- ▶ **Chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp**, les neutrophiles et les plaquettes doivent être surveillés au moment de la deuxième perfusion, et par la suite, conformément aux bonnes pratiques cliniques.

Des recommandations supplémentaires concernant la neutropénie et la thrombocytopénie figurent dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

Des détails sur la modification de la dose et la surveillance supplémentaire peuvent être trouvés dans la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP.

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

Hépatotoxicité

Des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par tocilizumab (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple : MTX) ont été utilisés en association avec tocilizumab.

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec tocilizumab (voir rubrique 4.8 du RCP). Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines et plus de 5 ans après le début du traitement par tocilizumab. Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés. La fréquence des lésions hépatiques graves est considérée comme rare.

Incitez les patients à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes de lésions hépatiques, tels que fatigue, douleurs abdominales et jaunisse.

L'instauration d'un traitement par tocilizumab doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 x LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 x LSN, le traitement n'est pas recommandé.

Contrôle :

- ▶ **Chez les patients atteints de PR, d'ACG, d'AJIp et d'AJIs**, les taux d'ALAT et d'ASAT doivent être contrôlés toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 12 semaines par la suite. En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 x LSN, le traitement par tocilizumab doit être interrompu.
- ▶ Pour les ajustements de posologie recommandés, y compris l'arrêt de tocilizumab, en fonction des taux de transaminases, consultez le tableau ci-dessous ou la rubrique 4.2 du RCP.
- ▶ En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être envisagés.

Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.2 « Posologie et mode d'administration », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », et 4.8 « Effets indésirables » du RCP.

Ajustements de la posologie en cas d'anomalies des enzymes hépatiques

Les ajustements de posologie dus à des anomalies des enzymes hépatiques sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Valeur des ALAT / ASAT	Ajustement chez les patients atteints de PR ou d'ACG et traités avec les stylos ou les seringues préremplis	Ajustement chez les patients atteints de PR et traités avec la solution pour perfusion	Ajustement chez les patients atteints d'AJIp et d'AJIs
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du DMARD (PR) ou des immunomodulateurs associés (ACG), si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la fréquence d'injection de TYENNE à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre TYENNE jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT. Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines, en fonction de l'état clinique.	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la posologie de TYENNE à 4 mg/kg ou interrompre TYENNE jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT. Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, en fonction de l'état clinique.	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre TYENNE jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT.
> 3 à 5 x LSN	Interrompre le traitement par TYENNE jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN. En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN (confirmées par des dosages répétés), arrêter le traitement par TYENNE.	Interrompre le traitement par TYENNE jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN. En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN, arrêter le traitement par TYENNE.	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par TYENNE jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN.
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par TYENNE.	Arrêter le traitement par TYENNE	Arrêter le traitement par TYENNE. Dans l'AJIp et l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par TYENNE en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

Taux de lipides élevés et risque d'événements cardio-vasculaires/cérébro-vasculaires

Des augmentations des paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été observées chez des patients traités par tocilizumab.

Contrôle :

- ▶ Chez tous les patients, l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par tocilizumab.

Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies. Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP.

Affections malignes

Les médicaments immuno-modulateurs peuvent augmenter le risque d'une affection maligne. Les professionnels de santé doivent être conscients de la nécessité de prendre des mesures opportunes et appropriées pour diagnostiquer et traiter les tumeurs malignes.

Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP.

Affections démyélinisantes

Les médecins doivent être vigilants quant aux symptômes susceptibles d'indiquer l'apparition de troubles démyélinisants centraux. Les professionnels de santé doivent être conscients de la nécessité de prendre des mesures opportunes et appropriées pour diagnostiquer et traiter les troubles démyélinisants. Pour plus d'informations, veuillez consulter la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

Réactions liées à la perfusion/injection

Des réactions graves liées à la perfusion/injection peuvent survenir lors de l'administration de TYENNE. Des recommandations pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion/injection peuvent être trouvées dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP de TYENNE, ainsi que dans le Guide d'administration de TYENNE.

Interruption de la dose dans l'AJIs et l'AJIp

Les recommandations relatives aux interruptions de dose chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp figurent dans la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP.

Dosage et administration

Les calculs de dose pour toutes les indications et formulations (IV et SC) peuvent être consultés dans le guide d'administration de TYENNE ainsi que dans la rubrique 4.2 du RCP.

Patients pédiatriques

La tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée du tocilizumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 1 an. Aucune donnée n'est disponible.

Une modification de la dose ne doit être basée que sur un changement constant du poids corporel du patient au fil du temps.

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en raison du risque potentiel d'injection intramusculaire due à la minceur de la couche de tissu sous-cutané.

Patients atteints d'AJIs

Les patients doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir du tocilizumab par voie sous-cutanée.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

