

<Naam>  
<Adres>  
<Postcode en Plaats>



Utrecht, 12 oktober 2022

**Belangrijke niet-commerciële risico-informatie over Nulojix (belatacept):  
Risico op doseringsfouten door wijziging in de onderhoudsdosis van 5  
mg/kg naar 6 mg/kg**

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Bristol Myers Squibb (BMS) u informeren over het volgende:

***Samenvatting:***

- Met de implementatie van een nieuw productieproces **zal de onderhoudsdosering voor Nulojix (belatacept) worden gewijzigd in 6 mg/kg elke 4 weken.**
- Gedurende ongeveer één tot twee maanden vanaf november 2022 zal Nulojix van zowel het oude als het nieuwe productieproces naast elkaar op de markt zijn.
- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten zorgvuldig de dosering controleren voor het specifiek toe te dienen product, om zo de juiste aanpassing te maken voor de dosisberekening gebaseerd op het lichaamsgewicht.
- De dosering tijdens de initiële fase (d.w.z. de eerste 4 maanden na de transplantatie) is onveranderd (10 mg/kg).

Om onderscheid te maken tussen de producten van het oude en het nieuwe productieproces zijn er wijzigingen aangebracht op de Nulojix buitenverpakking, het etiket op de injectieflacon en de productinformatie. Deze wijzigingen zijn verderop in deze brief in detail beschreven.

### ***Achtergrond voor deze risico-informatie***

Nulojix in combinatie met corticosteroiden en een mycofenolzuur (MPA), is geïndiceerd voor de profylaxe van transplantaat-afstoting bij volwassenen die een niertransplantatie hebben ondergaan.



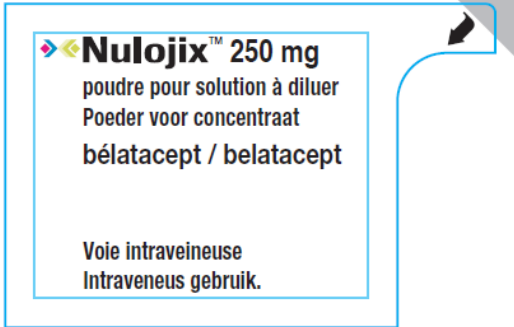
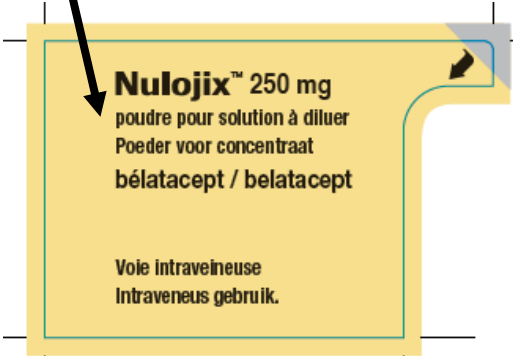
Het productieproces van de werkzame stof van Nulojix (belatacept) is gewijzigd. Dit wordt beschreven als de verandering van proces C (huidige proces) naar proces E (nieuwe proces).

Eliminatie uit het lichaam van belatacept vervaardigd door proces E treedt sneller op dan voor proces C. Snellere klaring van het geneesmiddel zal resulteren in een lagere minimumconcentratie ( $C_{min}$ ) van belatacept tijdens de onderhoudsfase wanneer een patiënt belatacept van proces E krijgt toegediend, in vergelijking met proces C op hetzelfde dosisniveau.

Om rekening te houden met de snellere klaring van belatacept bij proces E, is de onderhoudsdosis verhoogd tot 6 mg/kg. De onderhoudsdosis van proces E van 6 mg/kg moet iedere 4 weken ( $\pm$  3 dagen) worden toegediend via intraveneuze infusie, te beginnen aan het einde van week 16 na transplantatie.

Gedurende ongeveer één tot twee maanden zal Nulojix van zowel proces C als proces E naast elkaar op de markt zijn. Een verwisseling van de producten kan leiden tot medicatiefouten met als gevolg over- of onderdosering van belatacept. Het is daarom van belang dat beroepsbeoefenaren de dosering van het specifiek toe te dienen product controleren, om zo de juiste aanpassing te maken voor de dosisberekening gebaseerd op het lichaamsgewicht.

Om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te attenderen op de wijziging in dosering en het risico op doseringsfouten tijdens de overgangsfase te verkleinen, zijn de volgende wijzigingen aangebracht op de verpakking van het Nulojix proces E eindproduct:

	Huidige verpakking 5 mg/kg onderhoudsdosering (proces C)	Nieuwe verpakking 6 mg/kg onderhoudsdosering (proces E)
1 injectieflacon 1 spuit buitenverpakking		<p>Waarschuwing om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg alert te maken op de nieuwe onderhoudsdosering en de instructie om de bijsluiter te raadplegen</p>  <p>Nieuwe gele buitenverpakking</p>
Injectieflacon label		<p>Nieuwe gele labelkleur, passend bij de kleur van de buitenverpakking</p> 

De productinformatie, inclusief de buitenverpakking en injectieflacon label, worden bijgewerkt om deze doseringswijziging weer te geven.

## **Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Nulojix kunt u contact opnemen met Bristol-Myers Squibb B.V., te bereiken via telefoonnummer 030-3002222.

Met vriendelijke groet,

Bristol-Myers Squibb B.V.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

- Nefrologen (+ in opleiding) werkzaam op afdelingen niertransplantatie en nefrologie in de 7 voorschrijvende academische centra
- Ziekenhuisapothekers (+ in opleiding) in de 7 voorschrijvende academische centra

Bijlage:

Wijzigingen in Nulojix Samenvatting van Productkenmerken (SmPC) rubriek 4.2 .

N.B. De wijziging in onderhoudsdosering is ook doorgevoerd in rubriek 5.2 (Farmacokinetische eigenschappen) van de SmPC, en in de bijsluiters in rubriek 3 en in de bijbehorende informatie bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

De volledig versie van de officiële productinformatie kunt u raadplegen via:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nulojix-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nulojix-epar-product-information_nl.pdf)

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

...

### Dosering

#### Initiatie op het moment van transplantatie

Voor transplantaatontvangers die behandeld worden met NULOJIX vanaf het moment van transplantatie ("nieuw-getransplanteerde patiënten") wordt de toevoeging van een interleukine-2 (IL-2) -receptorantagonist aanbevolen.

De aanbevolen dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt (kg). De dosis en behandelingsfrequentie worden hieronder aangegeven.

<b>Tabel 1: Dosis belatacept voor niertransplantaatontvangers</b>	
<b>Eerste fase</b>	<b>Dosis</b>
Dag van transplantatie, voorafgaand aan implantatie (Dag 1)	10 mg/kg
Dag 5, Dag 14 en Dag 28	10 mg/kg
Einde van Week 8 en Week 12 na transplantatie	10 mg/kg
<b>Onderhoudsfase</b>	<b>Dosis</b>
Om de 4 weken ( $\pm$ 3 dagen), vanaf het eind van week 16 na transplantatie	<del>5</del> 6 mg/kg

Voor meer gegevens over de berekening van de dosis, zie rubriek 6.6.

Patiënten hoeven geen premedicatie te gebruiken voorafgaand aan toediening van belatacept.

Ten tijde van de transplantatie moet NULOJIX worden toegediend in combinatie met basiliximab-inductie, mycofenolaatmofetil en corticosteroiden. Het geleidelijk afbouwen van corticosteroiden bij patiënten die belatacept gebruiken dient met voorzichtigheid te worden doorgevoerd, met name bij patiënten met 4 tot 6 humane leukocytantigeen (HLA)-mismatches (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### Omzetting van een calcineurineremmer (CNI) -gebaseerd regime ten minste 6 maanden na transplantatie.

Voor de omzetting van een op een CNI -gebaseerd naar een op NULOJIX gebaseerd onderhoudsregime bij patiënten ten minste 6 maanden na transplantatie, wordt toediening van een dosis van ~~5~~ 6 mg/kg NULOJIX elke 2 weken aanbevolen voor de eerste 8 weken, gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken daarna. Na aanvang van de behandeling met NULOJIX moet de calcineurineremmer worden voortgezet, in afbouwende doses, voor ten minste 4 weken na de infusie van de initiële dosis NULOJIX (zie rubriek 5.1). Frequentere controle op acute afstoting wordt aanbevolen, volgens de lokale zorgstandaard, voor ten minste 6 maanden na omzetting op NULOJIX (zie rubriek 4.4).

...