


Administration de Nulojix[®] au domicile du patient

**Modalités pratiques
d'administration**

**Brochure d'information
Infirmier**

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM
Version d'octobre 2022
IMM-FR-2200350-NP-Octobre 2022



Nulojix® (bélatcept)

Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 250 mg
Flacon + seringue jetable, boîte unitaire

Pour plus d'informations sur NULOJIX®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu//>



INTRODUCTION	4
1. COORDINATION DES SOINS ET CIRCUIT DU MEDICAMENT	5
2. OBTENTION DE NULOJIX EN PHARMACIE	5
3. COMMENT CONSERVER NULOJIX®	5
4. PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVANT TOUTE ADMINISTRATION	5
5. POSOLOGIE	5
6. CALCUL DE LA DOSE ET DU NOMBRE DE FLACONS DE NULOJIX®	7
7. MATÉRIEL À RASSEMBLER / PRÉPARATION DU MATÉRIEL	8
8. COMMENT RECONSTITUER NULOJIX® ?	8
9. COMMENT DILUER NULOJIX® ?	9
10. COMMENT ADMINISTRER NULOJIX® ?	9
RÉACTIONS LIÉES À LA PERFUSION	11
11. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES	12



Le patient auprès duquel vous intervenez a bénéficié d'une greffe rénale. Afin de préserver le greffon du rejet, il reçoit un traitement immunosuppresseur. Ce traitement est notamment composé de NULOJIX®.

L'initiation du traitement par NULOJIX® a été effectuée à l'hôpital. Le patient et son médecin ont décidé que l'administration du traitement pouvait être poursuivie au domicile du patient.

Conformément aux nouvelles conditions de prescription et de délivrance de NULOJIX®, désormais soumis à une prescription hospitalière avec une première administration qui doit être réalisée en milieu hospitalier, l'administration du traitement peut être poursuivie au domicile du patient. Cette modalité d'administration au domicile a pour but d'éviter au patient transplanté rénal son passage dans le service hospitalier qui le prend en charge habituellement, tout en lui garantissant une qualité optimale de prise en charge.

Le patient et/ou son médecin vous ont contacté pour que vous administriez NULOJIX® à son domicile.

Ce guide est destiné à vous fournir les informations requises sur les modalités de perfusion et de surveillance de NULOJIX® et vise à vous sensibiliser sur les risques liés à l'administration de ce produit.



1. COORDINATION DES SOINS ET CIRCUIT DU MÉDICAMENT

Le médecin transplantateur rédige :

- L'ordonnance de NULOJIX[®],
- L'ordonnance pour l'acte infirmier, et le cas échéant pour le matériel de perfusion
- L'ordonnance pour 2 stylos d'adrénaline pré-remplis, si nécessaire.

Le médecin transplantateur adresse ces ordonnances au patient (ou à ses proches) ou à l'infirmier en indiquant les coordonnées du patient.

Le patient prend contact :

- Avec la pharmacie hospitalière pour organiser la commande et la délivrance
- Avec l'infirmier pour convenir de la date de la perfusion

OU

L'infirmier prend contact :

- Avec le patient
 - Décide avec lui des jours et heures souhaitées pour la perfusion
 - S'assure que le matériel nécessaire pour la perfusion sera disponible
- Avec la pharmacie hospitalière pour commander les produits nécessaires à la perfusion

2. OBTENTION DE NULOJIX[®] EN PHARMACIE

Le produit sera délivré (au patient, à un proche ou à l'infirmier) par une pharmacie à usage intérieur (pharmacie hospitalière) sur prescription du médecin spécialiste soit en flacon non ouvert soit en poche de perfusion.

3. COMMENT CONSERVER NULOJIX[®] ?

Flacon non ouvert

- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- À conserver dans l'emballage extérieur

d'origine à l'abri de la lumière.

Flacon reconstitué

- La solution reconstituée doit être transférée immédiatement du flacon à la poche ou au flacon de perfusion.

Poche de perfusion

- La solution de NULOJIX[®] doit être administrée immédiatement ou dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre.
- Si la solution de NULOJIX[®] n'est pas immédiatement utilisée, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à 24 heures (stabilité chimique et physique démontrée).
- Au cours de ces 24 heures, la solution pour perfusion peut être conservée à une température ne dépassant pas 25°C durant 4 heures au maximum.
- Ne pas congeler.

4. PRÉCAUTION À PRENDRE AVANT TOUTE ADMINISTRATION

- Prendre la mesure de la tension artérielle et la fréquence cardiaque
- S'assurer que les perfusions précédentes n'ont pas eu d'effets indésirables
- Interroger la patiente sur une éventuelle découverte de grossesse
- S'assurer que le patient a bien conservé les flacons
- S'assurer que le patient dispose de deux seringues d'adrénaline pré-remplies non périmées.

5. POSOLOGIE

- **Pour la phase initiale d'induction** : la dose à perfuser est de 10 mg/kg.



■ **Pour la phase d'entretien** : avec la mise en place d'un nouveau procédé de fabrication, la dose d'entretien de NULOJIX® (bélatcept) passera de 5 mg/kg à 6 mg/kg toutes les 4 semaines, sauf modification faite par le médecin prescripteur.

L'injection doit avoir lieu tous les mois plus ou moins 3 jours sauf modification faite par le médecin prescripteur.

La dose recommandée est établie sur le poids du patient (kg). La dose et la fréquence du traitement sont données ci-après.

Posologie du bélatcept pour les patients transplantés rénaux	
Phase initiale	
Jour de la transplantation, avant l'implantation (Jour 1)	10 mg/kg
Jour 5, Jour 14 et Jour 28	10 mg/kg
Fin des Semaines 8 et 12 après la transplantation	10 mg/kg
Phase d'entretien	
Toutes les 4 semaines (± 3 jours), à partir de la fin de la semaine 16 après la transplantation	<p>La dose d'entretien n'est pas la même selon le conditionnement délivré.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ancien conditionnement : dose entretien = 5 mg/kg - Nouveau conditionnement : dose entretien = 6 mg/kg <p>Cette coexistence sur le marché va durer quelques semaines.</p> <p>Vérifier la dose du produit spécifique à administrer, afin de procéder aux ajustements appropriés pour les calculs de dose en fonction du poids, en fonction du procédé de fabrication du produit délivrée par la PUI.</p> <p>Des modifications ont été apportées au conditionnement extérieur de NULOJIX®, à l'étiquette du flacon et à la notice patient du produit pour faciliter l'identification du nouvel approvisionnement et sont détaillées ci-dessous :</p>

	Conditionnement actuel - Boîte blanche Dose d'entretien de 5 mg/kg (procédé C)	Nouveau conditionnement - Boîte jaune Dose d'entretien de 6 mg/kg (procédé E)
1 flacon 1 seringue conditionnement extérieur		<p>Nouvelle couleur jaune du conditionnement extérieur</p> <p>Avertissement alertant les professionnels de la santé de la nouvelle dose d'entretien et leur demandant de se référer à la notice</p>

	Conditionnement actuel - Boîte blanche Dose d'entretien de 5 mg/kg (procédé C)	Nouveau conditionnement - Boîte jaune Dose d'entretien de 6 mg/kg (procédé E)
Étiquette du flacon		 Nouvelle couleur d'étiquette jaune assortie à la couleur de l'emballage

6. CALCUL DE LA DOSE ET DU NOMBRE DE FLACONS DE NULOJIX®

Chaque flacon de NULOJIX® contient 250 mg de bélatacept.

Pour déterminer la dose et le nombre de flacons de NULOJIX®, il est nécessaire de savoir que :

- La dose totale de bélatacept en mg est égale au poids du patient en kg multiplié par la dose de bélatacept en mg/kg.
- Le nombre de flacons nécessaires est égal à la dose de bélatacept en mg divisée par 250,

puis arrondie au nombre entier de flacons suivant.

- Chaque flacon de 250 mg est dilué systématiquement avec 10mL pour obtenir une concentration unique dans chaque flacon de : 25mg pour 1 mL.
- Concentration de la solution reconstituée : 250 mg pour 10mL = 25mg pour 1mL

Exemple pour un patient pesant 75 kg en phase d'INITIATION (10 mg/kg)

Dose totale à administrer = dose x poids du patient *	$10 \text{ (mg/kg)} \times 75 \text{ (kg)} = 750 \text{ (mg)}$
Nombre de flacons = dose totale à administrer / 250	$750 \text{ (mg)} / 250 \text{ (mg)} = 3 \text{ flacons}$
Nombre de mL = dose totale à administrer / 25	$750 \text{ (mg)} / 25 \text{ (mg/mL)} = 30 \text{ mL}$

Exemple pour un patient pesant 75 kg en phase d'ENTRETIEN (5 mg/kg si produit fabriqué selon le procédé C - boîte blanche)

Dose totale à administrer = dose x poids du patient	$5 \text{ (mg/kg)} \times 75 \text{ (kg)} = 375 \text{ (mg)}$
Nombre de flacons = dose totale à administrer / 250	$375 \text{ (mg)} / 250 \text{ (mg)} = 1,5 \text{ flacon soit } 2 \text{ flacons}$
Nombre de mL = dose totale à administrer / 25	$375 \text{ (mg)} / 25 \text{ (mg/mL)} = 15 \text{ mL}$

Exemple pour un patient pesant 75 kg en phase d'ENTRETIEN (6 mg/kg si produit fabriqué selon le procédé E - boîte jaune)









Dose totale à administrer = dose x poids du patient	$6 \text{ (mg/kg)} \times 75 \text{ (kg)} = 450 \text{ (mg)}$
Nombre de flacons = dose totale à administrer / 250	$450 \text{ (mg)} / 250 \text{ (mg)} = 1,8 \text{ flacon soit } 2 \text{ flacons}$
Nombre de mL = dose totale à administrer / 25	$450 \text{ (mg)} / 25 \text{ (mg/mL)} = 18 \text{ mL}$

* selon le conditionnement disponible.

Attention : à chaque fois que la dose totale à administrer entre dans un calcul **pour la dose d'entretien**, il faut bien vérifier s'il s'agit de l'actuel (boîte blanche) ou du nouveau (boîte jaune) conditionnement, car la dose totale à administrer en dépend : 5 ou 6 mg/kg.

7. MATÉRIEL À RASSEMBLER / PRÉPARATION DU MATÉRIEL

Rassembler le matériel nécessaire avant de commencer toute préparation ou administration de Nulojix® :

Matériel fourni dans la boîte NULOJIX® *			
Flacons de Nulojix® (leur nombre dépend de la dose calculée)		Seringue sans silicone (fournie)	
Matériel complémentaire non fourni dans la boîte de NULOJIX®*			
Seringues supplémentaires		Aiguilles 18-21 gauge	
		Lingettes alcoolisées	
Solution de reconstitution, plusieurs alternatives possibles :			
<ul style="list-style-type: none"> ■ Eau stérile pour préparation injectable ou ■ Solution saline à 0,9% pour injection ou ■ Solution injectable de glucose à 5% 			
Poche de perfusion (100 mL, non fournie)			
<ul style="list-style-type: none"> ■ Solution saline à 0,9% pour injection ou ■ Solution de glucose à 5% 			
Set de perfusion avec filtre stérile, non pyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètres des pores de 0,2 à 1,2 µm)			

*Tout le matériel mentionné est à usage unique

8. COMMENT RECONSTITUER NULOJIX®?

- Utiliser une **technique d'asepsie** pour la reconstitution des flacons. Répéter la procédure pour chaque flacon de NULOJIX®.
- Utiliser la **seringue jetable sans silicone** fournie pour reconstituer les flacons et ajouter la solution à la perfusion. Ceci évitera la formation d'agrégats.
- Ne pas secouer les flacons. Ceci évitera la formation de mousse.

NULOJIX® ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de :

- Solution saline à 0,9% pour injection
- Solution injectable de glucose à 5%
- Eau stérile pour préparation injectable

À l'aide de la seringue sans silicone fournie dans la boîte et une aiguille 18-21 gauge aspirer 10,5 ml de solution de l'un des solvants suivants :

- Solution saline à 0,9% pour injection **ou**
- Solution injectable de glucose à 5% **ou**
- Eau stérile pour préparation injectable



Les seringues sont graduées en unités de 0,5 ml. Par conséquent, la dose déterminée doit être arrondie au 0,5 ml le plus proche.

- Retirer l'opercule amovible du flacon et essuyer le dessus du flacon à l'aide d'une lingette alcoolisée.

- Introduire l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc et injecter le liquide de reconstitution contre la paroi du flacon et non dans le bloc lyophilisé
- Retirer la seringue et l'aiguille une fois que les 10,5 ml du liquide de reconstitution auront été ajoutés au flacon.



- Faire pivoter et retourner doucement le flacon durant au moins 30 secondes ou jusqu'à dissolution complète du contenu.
- **Ne pas secouer.**
- Pour minimiser la formation de mousse, remuer et renverser doucement le flacon



Bien que de la mousse puisse rester à la surface de la solution reconstituée, un excédent suffisant de NULOJIX® est contenu dans chaque flacon afin de compenser les pertes lors du retrait. Ainsi, 10 ml d'une solution de NULOJIX® 25 mg/ml peuvent être retirés de chaque flacon.

- La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, et incolore à jaune pâle.
- Ne pas utiliser en cas de présence de particules opaques, de jaunissement ou de corps étrangers.



Il est recommandé de transférer immédiatement la solution reconstituée du flacon à la poche ou au flacon de perfusion.

Ce médicament contient 0,65 mmol ou 15 mg de sodium par flacon. Ceci correspond à 1,95 mmol (ou 45 mg) de sodium pour la dose maximale de trois flacons. Ceci est à prendre en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

9. COMMENT DILUER NULOJIX® ?

- Utiliser une **technique d'asepsie** pour la dilution de la solution reconstituée et transfert dans la poche pour perfusion. Répéter la procédure pour chaque flacon de NULOJIX®.

Le volume nécessaire de solution reconstituée devra ensuite être dilué avec un liquide de perfusion approprié de façon à obtenir un volume de 100 ml et une concentration finale comprise entre 2 mg/ml et 10 mg/ml

- si NULOJIX® a été reconstitué avec du NaCl 0,9%, la dilution ultérieure doit se faire avec du NaCl 0,9%
- si NULOJIX® a été reconstitué avec du glucose 5%, la dilution ultérieure doit se faire avec une solution injectable de glucose 5%
- si NULOJIX® a été reconstitué avec de l'eau stérile pour préparation injectable (EPI), la dilution ultérieure doit se faire avec du NaCl 0,9% ou une solution injectable de glucose 5%



Un volume de perfusion de 100 ml sera approprié pour la plupart des patients et des doses, mais un volume de perfusion allant de 50 ml à 250 ml peut être utilisé.

- Retirer et jeter un volume de liquide de perfusion de la poche de perfusion équivalent au volume de la solution de NULOJIX® reconstituée nécessaire pour fournir la dose requise (ml = dose totale en mg/25)

- Transférer lentement le volume nécessaire de la solution de NULOJIX[®] reconstituée de chaque flacon dans la poche ou le flacon de perfusion, en utilisant la même seringue jetable utilisée pour la reconstitution de la poudre lyophilisée.



- Faire pivoter doucement la poche pour mélanger ; ne pas retourner ni secouer
- Répéter la procédure avec les autres flacons de NULOJIX[®] ; jeter toute fraction non utilisée des flacons, conformément à la réglementation en vigueur.



La concentration de NULOJIX[®] dans la perfusion sera entre 2 mg et 10 mg de NULOJIX[®] par ml de solution.

- Vérifier la présence de particules ou d'un jaunissement dans la poche de perfusion de NULOJIX[®]
- Si des particules opaques ou un jaunissement ou une décoloration sont observées, jeter la poche de perfusion



10. COMMENT ADMINISTRER NULOJIX[®]

- Avant administration, vérifiez l'absence de particules en suspension ou un jaunissement de la solution.
- Aucune prémédication des patients n'est nécessaire avant l'administration de NULOJIX[®].
- NULOJIX[®] doit être administré exclusivement par voie intraveineuse.
- **La solution diluée doit être administrée par perfusion intraveineuse à une vitesse relativement constante durant 30 minutes.**
- Il n'existe pas de toxicité veineuse du produit.
- NULOJIX[®] ne doit pas être perfusé de manière concomitante dans la même voie intraveineuse avec d'autres traitements.

- Préparer le set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).
- Administrer la totalité de la perfusion parfaitement diluée sur une période de 30 minutes, à une vitesse relativement constante.
- Après l'administration, il est recommandé de rincer la ligne intraveineuse avec le liquide de perfusion afin d'assurer l'administration de la dose complète



- La perfusion de NULOJIX[®] doit être administrée immédiatement ou dans les 24 heures qui suivent la reconstitution de la poudre.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) sur une période allant jusqu'à 24 heures.
- Au cours de ces 24 heures, le produit pourra être conservé en dessous de 25°C durant 4 heures au maximum.
- Ne pas conserver de solution pour perfusion inutilisée en vue d'une réutilisation. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

RÉACTIONS LIÉES À LA PERFUSION

Pour rappel, les signes et symptômes du choc anaphylactique se manifestent le plus souvent par une urticaire, des bouffées de chaleur ou un angio-œdème et peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène. Des réactions plus sévères peuvent toucher les systèmes circulatoire et pulmonaire, associent de manière variable des signes respiratoires (dyspnée et bronchospasme) et/ou circulatoires (tachycardie et/ou hypotension, collapsus).

D'autres signes cliniques (douleurs abdominales, diarrhée, vomissement) peuvent être également associés.

L'anaphylaxie a été un effet indésirable rapporté au cours de la période post-commercialisation.

EN CAS DE RÉACTION ANAPHYLACTIQUE :

■ **Arrêter immédiatement le traitement par NULOJIX®**

■ **Utiliser une seringue auto-injectable d'adrénaline**

■ **Appeler le SAMU - centre 15 ou le 112**

■ L'injection d'adrénaline doit être effectuée en intramusculaire, sans attendre, dès l'apparition des signes précurseurs et symptômes du choc anaphylactique.

■ Dans la plupart des cas, une injection unique est suffisante. Dans certaines circonstances, une dose unique d'adrénaline peut ne pas suffire à inverser les effets d'une réaction allergique aiguë. Chez ces patients, une nouvelle dose peut être injectée après un délai de 10 à 15 minutes. Il est donc nécessaire que le patient dispose de deux seringues.

■ **Sa prise en charge peut nécessiter une hospitalisation en soins intensifs pour prodiguer les mesures de réanimation appropriées.**

■ N'oubliez pas d'informer, le plus rapidement possible, par écrit le médecin prescripteur de l'épisode anaphylactique suspecté, vous devez également déclarer cet effet indésirable.

Vous pouvez expliquer au patient :

■ **Que la réaction anaphylactique est une réaction très rare ;**

■ **Les symptômes de la réaction anaphylactique ;**

■ **La conduite à tenir en cas de réaction anaphylactique (utiliser la seringue auto-injectable d'adrénaline et appeler le SAMU - centre 15 ou le 112) ;**

■ **L'utilisation correcte de la seringue auto-injectable d'adrénaline et quand l'utiliser ; de lire attentivement la notice de la seringue auto-injectable.**

11. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du Ministère chargé de la Santé
<http://signalement.social-sante.gouv.fr/>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Pour toute question sur NULOJIX[®], vous pouvez contacter le Département d'Information Médicale de Bristol Myers Squibb :

Tél. : 01.58.83.84.96 ou infomed@bms.com

