

GUIDE D'UTILISATION DE CRIZANLIZUMAB (SEG101) SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION 10 mg/mL
--

Ce guide d'utilisation vise à fournir les instructions sur la préparation et l'administration de Crizanlizumab (SEG101) dans le cadre de son ATU nominative.

INFORMATIONS DESTINEES AUX PERSONNES EN CHARGE DE LA RECONSTITUTION ET DE L'ADMINISTRATION DE CRIZANLIZUMAB

Lire attentivement les instructions ci-dessous avant la préparation et l'administration de Crizanlizumab, solution à diluer pour perfusion.

Crizanlizumab est disponible dans des flacons à usage unique de 10 mL à une concentration de 10 mg/mL. Un flacon contient 100 mg de crizanlizumab.

Les flacons de Crizanlizumab doivent être conservés dans un site réfrigéré entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

La limite de tolérance de température autorisée est de 2 jours cumulés entre 8°C et 25°C. En cas d'excursion de température en dehors de la limite autorisée, les flacons de Crizanlizumab ne doivent pas être utilisés.

La solution pour perfusion de Crizanlizumab doit être utilisée immédiatement. Si la solution pour perfusion de Crizanlizumab n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température entre 2 et 8°C, sauf si la préparation et la dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées ; auquel cas les limites sont celles de la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion et de Crizanlizumab solution pour perfusion, démontrée pour une durée de 24 heures à une température entre 2 et 8°C (dont 8 heures à température ambiante et lumière ambiante, représentant les conditions les plus défavorables, et 16 heures à une température entre 2 et 8°C).

I- Matériel nécessaire à la reconstitution et à l'administration de Crizanlizumab

Fourni par Novartis :

- Flacon de 10 mL de Crizanlizumab (SEG 101) contenant 10,0 mL de solution à diluer pour perfusion correspondant à une quantité de 100 mg de Crizanlizumab. Les flacons contiennent un volume supplémentaire de 5% permettant de prélever la totalité de la quantité de Crizanlizumab figurant sur l'étiquette et seront désignés par Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion dans le document afin de les différencier de Crizanlizumab solution pour perfusion (solution diluée dans 0,9% de NaCl).

Fourni par la PUI :

Matériel utilisé pour la préparation de Crizanlizumab :

- Seringues : graduation et volume appropriés afin d'effectuer le prélèvement, la mise en commun et l'injection de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion dans la poche de perfusion
- Aiguilles : de taille appropriée (par ex : 21G x 2") afin d'effectuer le prélèvement, la mise en commun et l'injection de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion dans la poche de perfusion
Remarque : si une aiguille de 21G x 2" n'est pas disponible, il est recommandé d'utiliser soit une aiguille plus longue (longueur plus longue que 2", PAS plus courte) et/ou de diamètre extérieur différent (par ex valeur de gauge 18, 20G)
- Contenant PETG : contenant stérile PETG de taille appropriée pour la mise en commun de la solution pour perfusion de Crizanlizumab.

Seuls les matériaux (poches de perfusion, lignes de perfusion et filtres en ligne) spécifiés dans ce

document doivent être utilisés pour l'administration de Crizanlizumab. Le kit de perfusion incluant le kit de filtre intraveineux doit être préparé conformément aux instructions fournies par les fabricants.

Les matériaux du kit de perfusion dans le tableau ci-dessous sont compatibles avec le traitement par Crizanlizumab et peuvent être utilisés dans toutes les associations.

Le kit de perfusion (poche, ligne, filtre en ligne) sélectionné pour le traitement doit être approuvé conformément à la réglementation locale.

Matériaux des composants du kit de perfusion compatibles pour une administration intraveineuse avec utilisation de poche de perfusion :

Matériaux de la poche de 100 ml contenant la solution saline à 0,9% en contact avec le produit	Matériaux de la ligne de perfusion en contact avec le médicament (Longueur max : 306 cm)	Matériaux du filtre de perfusion type membrane (0,2 micron, Surface max : 13,5 cm ²)
PVC/DEHP	PVC/DEHP	PA chargé positivement (PUR)
PE	PVC/DEHT (Silicone)	PES chargé neutre (PVC/DEHT, PVC/TOTM)
-	PVC/TOTM	PES chargé positivement (PVC/TOTM)
-	Ligne en PE PVC ou PE (Silicone)	-

- PVC: Polyvinyl Chloride, PE: Polyethylene, PUR: Polyurethane, PA: Polyamide, PES: Polyether
- Sulphone; DEHT: Di-2-ethylhexil terephthalate, DEHP: bis-(2-ethyl hexyl) phtalate, TOTM: Tri-2-ethylhexyl-trimellitate

Pompes à perfusion à utiliser

Les pompes à perfusion sont utilisées conformément aux recommandations du fournisseur et doivent être adaptées à l'administration de Crizanlizumab solution pour perfusion. L'association de la poche, de la ligne, du filtre et de la pompe à perfusion doit être testée avant afin de s'assurer que toutes les connexions fonctionnent correctement, sans fuite.

II- Préparation de la perfusion

IMPORTANT : Crizanlizumab est fourni en solution à diluer pour perfusion, et doit être dilué dans une solution pour perfusion saline à 0,9% avant utilisation.

Les instructions dans ce manuel sont pour la préparation d'une dose de Crizanlizumab par patient, c'est-à-dire : un flacon ne sert que pour un patient **UNIQUEMENT**. Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour une dose pour un patient. Laisser les flacons de produit se stabiliser à température ambiante avant utilisation.

Seul le personnel qualifié et formé doit préparer le traitement Crizanlizumab, rapidement, en s'assurant que les **techniques aseptiques** sont suivies lors de la manipulation et la préparation du produit selon un processus continu.

Crizanlizumab est disponible sous forme de solution tampon de citrate (acide citrique et dihydrate de citrate de sodium), contenant du saccharose et du polysorbate 80. La formulation ne contient pas de conservateurs car elle est destinée uniquement à l'administration d'une seule dose.

Ne PAS injecter directement Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion aux patients mais suivre les instructions ci-dessous. Toutes les administrations intraveineuses doivent être réalisées avec des filtres en ligne de 0,2 microns. Tout contenu résiduel doit être jeté.

Préparation de la solution pour perfusion de Crizanlizumab pour une dose de 5 mg/kg

Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion à la dose de 5 mg/kg de poids corporel (intervalle 20-120 kg de poids corporel) doit être utilisé pour la préparation de la solution pour perfusion avec un intervalle de concentration de 1,0 mg/mL à 6,0 mg/mL après la dilution dans une poche de 100 mL de solution injectable saline à 0,9% tel que mentionné dans le tableau ci-dessous. Le volume maximal de la dose administrée de Crizanlizumab solution pour perfusion pour la **population adulte et adolescente (16 ans et plus)** est de **100 mL**, administré pendant 30 minutes (débit de perfusion de 3,3 mL/min).

L'intervalle de concentration de Crizanlizumab étudié pour la compatibilité dans une poche de perfusion intraveineuse saline à 0,9% de 100 mL est de 1,0 mg/mL à 9,6 mg/mL.

Exemple de conditions d'administration utilisant des poches de perfusion salines à 0,9% intraveineuses pour une dose de 5 mg/kg

Population	Intervalle de poids corporel	Volume de la dose administrée de Crizanlizumab solution pour perfusion	Intervalle de concentration de Crizanlizumab solution pour perfusion	Débit de perfusion minimal	Système d'administration
Adultes (≥16-70 ans)	20-120 kg	100 mL	1,0-6,0 mg/mL	3,3 mL /min	Pompe (poche pour perfusion saline 0,9% de 100 mL)

Crizanlizumab étant une protéine, la solution à diluer pour perfusion peut contenir quelques particules translucides. La solution pour perfusion de Crizanlizumab doit donc être perfusée via un filtre en ligne de 0,2 micron (voir ci-dessus la rubrique sur les matériaux pouvant être utilisés).

Chaque flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois. Jeter la quantité restante de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion dans les flacons précédemment utilisés ou ouverts.

NE PAS utiliser ces flacons pour d'autres dilutions ou d'autres patients.

Calcul du volume

Utiliser l'équation ci-dessous pour obtenir le volume requis de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion :

$$\text{Volume (mL)} \quad [V] = \frac{\text{Poids corporel du patient (kg)} \times \text{dose prescrite [mg/kg]}}{\text{Concentration de de la solution à diluer pour perfusion [10 mg/mL]}}$$

Exemple:

Calcul pour une dose de 5,0 mg/kg pour un patient avec un poids de 85 kg :

La dose cible est $85 \times 5 = 425 \text{ mg}$

$$\text{Volume [ml] } [V] = \frac{85 \text{ kg} \times 5 \text{ mg/kg}}{10 \text{ mg/mL}}$$

Volume (ml) [V] = 42,5 ml

Flacons de Crizanlizumab 100mg/10mL nécessaires (10 mL par flacon): 4,25 (5 flacons)

Une variabilité de dosage de 5% est considérée comme acceptable (par exemple, pour des doses de

plus de 100 mg ci-dessus, il est possible d'arrondir au 0,5 ml le plus proche, si besoin).

Les différentes étapes de préparation de Crizanlizumab:

IMPORTANT : seul le matériel cité dans la rubrique I doit être utilisé pour la préparation et l'administration.

- Calculer le volume de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion à ajouter à la poche de perfusion, pour chaque patient sur la base de son poids corporel (cf rubrique « calcul du volume »)
- Prendre le nombre de flacons réfrigérés (2-8°C) de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion requis et les porter à la température ambiante (ne pas mettre au micro-ondes ou en présence de toute autre source de chaleur que la température de l'air ambiant) avant la préparation de la dose. Faire tourner délicatement les flacons avant l'ouverture. Retirer le disque amovible en plastique des flacons de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion et désinfecter avec une compresse ou un tampon d'alcool. Laisser sécher le bouchon en caoutchouc.
- Prendre une poche de 100 mL de perfusion saline à 0,9%, une seringue jetable de taille appropriée et une aiguille jetable (par exemple 21G 2"). Prélever le volume équivalent du contenu de la poche selon le [V] calculé. Jeter le volume de solution saline à 0,9% prélevé, la seringue et l'aiguille. Prendre les flacons de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion, une seringue jetable de taille appropriée et une aiguille jetable (tel que mentionné dans le paragraphe I- sous rubrique « *Matériel utilisé pour la préparation de Crizanlizumab* ») (par exemple 21G 2"). Percer le bouchon du flacon et prélever précisément le volume calculé [V]. Le contenu de plusieurs flacons de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion peut être regroupé dans un contenant PETG stérile vide. Prélever le volume calculé [V] du contenu en utilisant une seringue jetable de taille appropriée et une aiguille jetable (par exemple 42,5 ml selon l'exemple ci-dessus ; cependant le volume doit être calculé au cas par cas).
- Injecter lentement le volume [V] dans la poche de perfusion saline de 100 ml à l'aide de l'aiguille immergée dans la solution saline afin de ne pas générer de bulles ou de mousse (**INJECTER LENTEMENT et manuellement**). Jeter toute solution de Crizanlizumab solution à diluer pour perfusion restante dans le flacon ou dans le contenant PETG.
- Mélanger la solution pour perfusion de Crizanlizumab en agitant manuellement et délicatement la poche de perfusion (**NE PAS SECOUER**).
- Etiqueter la poche de perfusion avec une étiquette locale.
- Fixer une ligne de perfusion et un filtre en ligne de 0,2 micron à la poche de perfusion conformément aux matériaux listés dans la rubrique I- sous rubrique « *Matériaux des composants du kit de perfusion compatibles pour une administration intraveineuse avec utilisation de poche de perfusion* ». Amorcer le kit de perfusion jusqu'à ce qu'une goutte apparaisse à l'extrémité. Attacher l'autre extrémité du kit au cathéter du patient.
- Perfuser jusqu'à ce que la poche de perfusion soit vide en utilisant une pompe comme indiqué dans le tableau « *Exemple de conditions d'administration utilisant des poches de perfusion salines à 0,9% intraveineuse pour une dose de 5 mg/kg* » (approximativement 100 mL en 30 minutes).
- Lorsque l'administration est terminée, purger la ligne avec au moins 25 mL de solution saline à 0,9% afin de s'assurer que toute la solution pour perfusion de Crizanlizumab présente dans la ligne a bien été administrée.

Remarque : Dans la situation où Crizanlizumab doit être administré le même jour que d'autres produits intraveineux, des poches de perfusion, des lignes de perfusion et des filtres de perfusion séparés doivent être utilisés pour chaque perfusion. Ils peuvent être perfusés en utilisant le même site d'accès IV. La perfusion du premier médicament doit être suivie d'une purge par une solution saline à 0,9%.

- Le patient doit rester sous surveillance pendant une (1) heure après la perfusion.