



תאריך: ינואר 2019

FLOLAN Infusion of Epoprostenol 500mg, 1500ng
Powder For Solution For Infusion

צוות רפואי יקר,

חברת GSK מודיעה על השקת פורמולציה חדשה עבור המדלל הסטרילי בתכשיר שבנדון וכתוצאה מכך המצאות בשוק, באופן זמני, של שני מדללים סטריליים של פלולן בעלי pH שונה.

עיקרי הדברים:

- התכשיר פלולן משווק בישראל באריזה המכילה שני בקבוקונים, האחד מכיל את החומר הפעיל באבקה לבנה והשני מכיל את המדלל הסטרילי לצורך הכנת התמיסה למתן באינפוזיה תוך ורידית.
 - חברת GSK מתחילה בשיווק פורמולציה חדשה הכוללת מדלל סטרילי ב-pH 12 אשר תחליף את הפורמולציה הנוכחית הכוללת מדלל סטרילי ב-pH 10.5.
 - הנחיות הכנת התמיסה, אחסון התמיסה המוכנה והשימוש בה שונות בשתי הפורמולציות. לפני השימוש, יש לוודא כי הנך מכיר את הנחיות המתן, האיחסון והשימוש בפורמולציה הזמינה לשימוש, תתכן תקופה בה שתי הפורמולציות תהיינה זמינות בשוק.
 - שימוש בשוגג בפורמולציה הנוכחית (במדלל הסטרילי pH 10.5) ללא קרחון עבור התמיסה המוכנה במקום בפורמולציה החדשה (מדלל סטרילי ב-pH 12), עלול לגרום לירידה ביעילות התרופה בעקבות התפרקות החומר הפעיל. ירידה בכמות החומר הפעיל, עלולה להביא להישנות הסימפטומים של יתר לחץ דם ריאטי ולגרום לסחרחורת ולקוצר נשימה.
- ✚ כיוון שציוד העשוי polyethylene terephthalate (PET) או polyethylene terephthalate glycol (PETG) אינו מתאים לשימוש עם תמיסות בעלות בסיסיות גבוהה, אין להשתמש בתמיסה המוכנה עם המדלל הסטרילי בעל הפורמולציה החדשה (pH 12) בהכנות או ציוד המכילים (PET) או (PETG) ✚ יש להנחות את המטופלים לשים לב לפורמולציה בה משתמשים ולהנחיות השימוש המתאימות לה.

עלוני התכשיר בפורמולציה החדשה עודכנו בהתאם, למידע נוסף, יש לעיין בעלון התכשיר המצורף

התכשיר פלולן משווק בישראל באריזה המכילה שני בקבוקונים, האחד מכיל את החומר הפעיל באבקה לבנה והשני מכיל את המדלל הסטרילי לצורך הכנת התמיסה למתן באינפוזיה תוך ורידית.

תמיסת המדלל הסטרילי בפורמולציה החדשה הינה בעלת pH 12
תמיסת המדלל הסטרילי בפורמולציה הנוכחית הינה בעלת pH 10.5

העלאת ה-pH בפורמולציה החדשה של המדלל הסטרילי מאפשרת יציבות גבוהה יותר של התמיסה המוכנה אשר אינה מצריכה שימוש בקרחון במהלך מתן האינפוזיה.

על מנת לוודא שימוש נכון במדללים הסטריליים השונים במהלך התקופה הזמנית בה המטופלים יעברו משימוש במדלל הסטרילי הנוכחי (pH 10.5) לשימוש במדלל הסטרילי החדש (pH 12), חברת GSK מבקשת להסב את תשומת ליבך לנושאים הבאים:

- ✚ המדלל הסטרילי החדש נארז בבקבוקונים העשויים פלסטיק ולא בבקבוקונים העשויים זכוכית כמו המדלל הסטרילי הנוכחי.
- ✚ פלולן עם פורמולציה חדשה של מדלל סטרילי נארז באריזה המסומנת במסגרת צהובה עם המלל הבא: "פורמולציה חדשה של ממס (pH 12) – יש לעיין בעלון המצורף לפני השימוש. יש לשים לב להוראות חדשות של אחסון ויציבות לאחר התמיסה" וצבע האריזה שונה (ראה תמונות)

✚ הבדל בתנאי האחסון של התמיסה המוכנה:

תמיסה המוכנה עם הפורמולציה החדשה של המדלל (pH 12)	תמיסה המוכנה עם הפורמולציה הנוכחית של המדלל (pH 10.5)
<p>בתמיסה שהוכנה למתן באינפוזיה ניתן להשתמש מיד או לאחסן עד 8 ימים בטמפרטורה של 2°-8° לפני השימוש.</p> <p>לאחר ההכנה או האחסון המתואר מעלה, ניתן להשתמש בתמיסה למתן באינפוזיה תוך: 72 שעות בטמפרטורה של עד 25° או 48 שעות בטמפרטורה של עד 30° או 24 שעות בטמפרטורה של עד 35° או 12 שעות בטמפרטורה של עד 40°</p> <p>יש להשיד כל תמיסה שלא היתה בשימוש לאחר זמן זה.</p>	<p>יש להשתמש בתמיסה המוכנה תוך 12 שעות בטמפרטורה של עד 25°, או שניתן לאחסן את התמיסה המוכנה עד 40 שעות בין 2° ל- 8° ואז להשתמש בתמיסה תוך 8 שעות בטמפרטורה של עד 25°, או שניתן לאחסן את התמיסה המוכנה עד 24 שעות בטמפרטורה של 2°-8° ואז להשתמש במשך 24 שעות בטמפרטורה של 2°-8° עם שימוש בקרחון המוחלף על פי הצורך במהלך היום.</p>

✚ שימוש בשוגג במדלל הסטרילי עם הפורמולציה הנוכחית (pH 10.5) במקום המדלל הסטרילי עם הפורמולציה החדשה (pH 12) ללא קרחון עבור התמיסה המוכנה, עלול לגרום לירידה ביעילות התרופה בעקבות התפרקות החומר הפעיל. ירידה בכמות החומר הפעיל, עלולה להביא להישנות הסימפטומים של יתר לחץ דם ריאתי ולגרום לסחרחורת ולקוצר נשימה

- וודא כי הינך מודע לפורמולציה בה הינך משתמש ולהנחיות המיהול, האחסנה והמתן המתאימות וכן כי המטופל בפלולן מקבל את ההנחיות הנכונות למיהול, אחסנה ומתן של התרופה לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי. לתשומת לבך. **למרות המאמצים למנוע את שיווק שתי הפורמולציות במקביל, תתכן תקופת המעבר בה שני המדללים הסטריליים (pH12) ו-(pH10.5) יהיו זמינים!**
- **אם אתה מנפק למטופל בו זמנית שתי אריזות נפרדות של פלולן או שני מינונים שונים של פלולן (למשל במקרים בהם דרוש מינון של 2000 מק"ג המורכב מפלולן 1500 מק"ג ופלולן 500 מק"ג) שים לב שהינך מנפק למטופל אריזות או מינונים שונים של פלולן אשר מכילים את אותה הפורמולציה של ממס (ממס עם pH12 או ממס עם pH 10.5)**

• השינוי בפורמולציה של הממס הסטרילי אינו משנה את מינון תמיסת פלולן לטיפול ב-Pulmonary Arterial Hypertension

- לאחרונה נתקבלו דיווחים ממספר מדינות שונות על דליפה של חומרים עקב סדק או נזק בצידוד המתן בשימוש עם פלולן אשר הוכן עם המדלל הסטרילי החדש (pH12). הדליפה התרחשה במרכיבי הצידוד המכילים (PETG) שהיו בשימוש בדיאליזיה כלייתית. PETG ו-(PET) נחשבים כרגישים לתמיסות בסיסיות ולכן אינם מתאימים לשימוש עם תמיסות בעלות רמת בסיסיות גבוהה, בהתבסס על דיווחים של נזק לצידוד המתן כאשר נעשה שימוש יחד עם תמיסות בעלות רמת בסיסיות גבוהה.

- ✚ אין להשתמש בתמיסה המוכנה עם המדלל הסטרילי בעל הפורמולציה החדשה (pH 12) עם הכנות או צידוד המכילים polyethylene terephthalate (PET) או polyethylene terephthalate glycol (PETG)
- ✚ מכתב למטופלים יוצמד לכל אריזה של התכשיר למשך שנה, יש להנחות את המטופלים לשים לב לפורמולציה בה משתמשים ולהנחיות השימוש המתאימות לה.

פלולן™ אפופרוסטנול 500 מק"ג לעירו

בקבוקון האבקה מכיל:
Epoprostenol (as sodium) 500 mcg

התמיסה המוכנה מכילה בנוסף: כ-55.8 מ"ג נתרן

אבקה להכנת תמיסה לעירו תוך ורידי

האריזה מכילה:

- 1 בקבוקון של אבקה יבשה להמסה
- 2 בקבוקונים של 50 מ"ל ממס סטרילי

פלולן אייפופרוסטיןול
500 מג לתסריב

פלולן™ אפופרוסטנול 1500 מק"ג לעירו

בקבוקון האבקה מכיל:
Epoprostenol (as sodium) 1500 mcg

התמיסה המוכנה מכילה בנוסף: כ-55.8 מ"ג נתרן

אבקה להכנת תמיסה לעירו תוך ורידי

האריזה מכילה:

- 1 בקבוקון של אבקה יבשה להמסה
- 2 בקבוקונים של 50 מ"ל ממס סטרילי

פלולן אייפופרוסטיןול
1500 מג לתסריב

תמונות פלולן לאחר שינוי פורמולציה (pH12):

פלולן אפופרוסטנול 500 מק"ג לעירו

בקבוקון האבקה מכיל:
Epoprostenol (as sodium) 500 mcg

**אבקה להכנת תמיסה
לעירו תוך-ורידי (I.V.)**

הכולת נתרן:

- 1 בקבוקון של אבקה יבשה סטרילית להמסה, מכיל כ-3 מ"ג נתרן.
- 1 בקבוקון של ממס סטרילי (50 מ"ל), מכיל כ-70 מ"ג נתרן.

פורמולציה חדשה של ממס (pH12) -
יש לעיין בעלון המצורף לפני השימוש.
יש לשים לב להוראות חדשות של אחסון
ויציבות התמיסה לאחר הכנה.

האריזה מכילה:

- 1 בקבוקון של אבקה יבשה סטרילית להמסה
- 2 בקבוקונים של 50 מ"ל ממס סטרילי
- 1 יחידת פילטר

פלולן אייפופרוסטיןול
500 מג לתסריב

חייב מרשם רופא
ملزم بوصفة طبيب
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

פלולן אפופרוסטנול 1500 מק"ג לעירו

בקבוקון האבקה מכיל:
Epoprostenol (as sodium) 1500 mcg

**אבקה להכנת תמיסה
לעירו תוך-ורידי (I.V.)**

תכולת נתרן:

- 1 בקבוקון של אבקה יבשה סטרילית להמסה, מכיל כ-3 מ"ג נתרן.
- 1 בקבוקון של ממס סטרילי (50 מ"ל), מכיל כ-70 מ"ג נתרן.

פורמולציה חדשה של ממס (pH12) -
יש לעיין בעלון המצורף לפני השימוש.
יש לשים לב להוראות חדשות של אחסון
ויציבות התמיסה לאחר הכנה.

האריזה מכילה:

- 1 בקבוקון של אבקה יבשה סטרילית להמסה
- 2 בקבוקונים של 50 מ"ל ממס סטרילי
- 1 יחידת פילטר

פלולן אייפופרוסטיןול
1500 מג לתסריב

חייב מרשם רופא
ملزم بوصفة طبيب
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

FLOLAN is indicated for the long-term intravenous treatment of primary arterial pulmonary hypertension and arterial pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of disease in NYHA Class III and Class IV patients who do not respond to conventional therapy.

TITLE: FLOLAN (epoprostenol) – Two different sterile diluents for FLOLAN will be temporarily available, each with different instructions for reconstitution, storage and administration of FLOLAN solution.

Dear Healthcare Professional,

Therapeutic Indication

FLOLAN is indicated for the long-term intravenous treatment of primary arterial pulmonary hypertension and arterial pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of disease in NYHA Class III and Class IV patients who do not respond to conventional therapy

GlaxoSmithKline (GSK) would like to inform you that a reformulated diluent, Sterile diluent (pH12), for FLOLAN is now available. Reconstituted FLOLAN solution is more stable when prepared with Sterile diluent (pH12) which eliminates the need for use of a cold pouch during administration.

GSK is alerting prescribers to the launch of the reformulated Sterile diluent (pH12) and differences in storage and administration to ensure proper use of each of the diluents during the period when patients should be transitioned from FLOLAN prepared with Sterile diluent (pH10.5) to FLOLAN prepared with Sterile Diluent (pH12).

Finally GSK is writing to you because we have recently received reports in some countries of leakage of administration materials used with FLOLAN prepared with Sterile Diluent (pH12) due to cracking or damage. The leakage occurred in components containing polyethylene terephthalate glycol (PETG) that were being used in renal dialysis. Polyethylene terephthalate (PET) is not considered to be compatible with highly alkaline solutions, based on reports of administration set damage when used with highly alkaline medications. PETG is thought to be similarly susceptible to alkaline solutions.

Key Messages

- Storage and administration conditions when using FLOLAN to treat PAH

FLOLAN solution prepared with Sterile diluent (pH10.5):	FLOLAN solution prepared with Sterile diluent (pH12):
<p>Should be used within 12 hours at 25°C if freshly prepared, OR</p> <p>May be stored for up to 40 hours between 2°C and 8°C and then used within 8 hours at 25°C, OR</p> <p>May be stored for up to 24 hours between 2°C and 8°C and then used over 24 hours between 2°C and 8°C with use of a cold pouch changed to as necessary throughout the day.</p>	<p>Freshly prepared solutions for infusion can be administered immediately or stored for up to 8 days at 2°C to 8°C prior to administration.</p> <p>Following this preparation or storage, the solution for infusion should be used within:</p> <ul style="list-style-type: none"> 72 hours at up to 25°C or 48 hours at up to 30°C or 24 hours at up to 35 °C or 12 hours at up to 40 °C <p>Discard any unused solution after this time.</p>

- Accidental use of Sterile diluent (pH10.5) in place of the reformulated Sterile diluent

(pH12) without concurrent use of a cold pouch for the FLOLAN solution could result in possible decrease in efficacy due to drug degradation. Decreased drug delivery could result in rebound of PAH symptoms resulting in dizziness and dyspnoea.

- There will be a period of time in which both the Sterile diluent (pH10.5) and the reformulated Sterile diluent (pH12) will be on the market simultaneously while existing Sterile diluent (pH10.5) supplies are transitioned to the reformulated Sterile diluent (pH12).
- It is important that you are aware of this diluent reformulation to ensure that the correct instructions for reconstitution, storage and administration of FLOLAN are given to your patients who are receiving FLOLAN for the treatment of PAH.
- If a patient needs more than one package of Flolan to prepare their medication solution, make sure you are dispensing all packages with the same diluent formulation (all pH 12 or all pH 10.5).
- The change in the diluent formulation does not affect the dosing of FLOLAN solution for treatment of PAH
- FLOLAN solution prepared with Sterile Diluent (pH12) must not be used with any preparation or administration materials containing polyethylene terephthalate (PET) or polyethylene terephthalate glycol (PETG).

Action Being Taken by GlaxoSmithKline

GSK has clearly distinguished the reformulated diluent with changes to the description of the diluent on the vial, Sterile diluent (pH12) in place of Sterile diluent (pH10.5) as well as changing the predominant packaging color and flip-top lid to purple from yellow to ensure that the reformulated diluent looks different from the predecessor diluent. Sterile diluent (pH12) can be further distinguished from Sterile diluent (pH10.5) as it is contained in a plastic vial compared to the glass vial of the predecessor. This change eliminates potential for interaction between the glass vial container and FLOLAN diluent that may result in the presence of glass particles in some vials of diluent.

These changes are intended to minimize any potential for medication errors given the different instructions related to storage and administration of the two formulations.

GSK has updated product labeling for FLOLAN to include information regarding use of both the reformulated Sterile diluent (pH12) and Sterile diluent (pH10.5).

GSK is reviewing the product labeling for FLOLAN and Sterile Diluent (pH12) to establish whether an update is warranted to highlight the incompatibility of FLOLAN solution prepared with Sterile Diluent (pH12) and preparation and administration materials containing PET or PETG.

Action required by Health Care Providers

- You are advised to read the revised product labeling related to use of Sterile diluent (pH12) for preparation of FLOLAN solution. The new version is attached to this communication. Please share this information with relevant health care personnel under your supervision.
- You are advised to ensure patients being treated for PAH with FLOLAN are aware of the reformulated Sterile diluent (pH12) as well as appropriate instructions for reconstitution, storage and administration of FLOLAN with Sterile diluent (pH12).
- Should a patient be transitioned from FLOLAN prepared with Sterile diluent (pH12) to another intravenous prostanoid therapy in the future, please ensure that the patient understands any differences in reconstitution, storage, and administration occurring as a result of that change.
- You should confirm if your patients who are receiving FLOLAN solution use any preparation or administration materials that contain PET or PETG.
- If you are unsure of the materials that are used by your patients for preparation or administration of FLOLAN solution, you should consult the manufacturer of the sets to confirm if they are considered compatible with highly alkaline solutions.

Revised Labeling

Full product labeling including information for FLOLAN solution reconstituted with either the Sterile diluent (pH10.5) or reformulated Sterile diluent (pH12) is enclosed for your information and reference.

Supporting Information

During development of Sterile Diluent (pH12) for FLOLAN, GSK performed physical compatibility tests with preparation and administration materials that were reported to be used during preparation or administration of FLOLAN. These tests assessed the potential for an interaction between epoprostenol reconstituted with Sterile Diluent (pH12) and contact materials used during reconstitution and administration of epoprostenol solutions.

In addition, for some materials, compatibility testing with sodium hydroxide solutions is reported in published literature. These test conditions are frequently at higher pH, higher temperature and longer duration than administration components would be exposed during preparation or administration of FLOLAN solution prepared with Sterile Diluent (pH12). It is therefore likely that a material compatible with these extreme conditions will be generally compatible with FLOLAN solution prepared with Sterile Diluent (pH12).

Based on GSK testing with Sterile Diluent (pH12) or published literature with sodium hydroxide solutions, the following materials are likely to be compatible with FLOLAN solution prepared with Sterile Diluent (pH12):

- Modified Acrylic
- Acrylonitrile butadiene styrene (ABS)
- Cyclic olefin polymer
- Polyamide
- Polyethersulfone
- Polyethylene
- Polyisoprene
- Polyolefin
- Polypropylene

- Polytetrafluoroethylene (PTFE)
- Polyurethane
- Polyvinyl chloride (PVC) (plasticised with bis(2-ethylhexyl) phthalate [DEHP])
- Polyvinylidene fluoride (PVDF)
- Silicone

GSK did not test all administration sets that contain the above materials. The use of components of similar composition to those that were tested constitutes a lower risk of incompatibility. Manufacturers of administration sets may sometimes change the components or materials. You should consult the manufacturer of the sets to confirm if they are considered compatible with highly alkaline solutions, such as FLOLAN solution prepared with Sterile Diluent (pH12), if you are unsure of the materials that are used by your patients for preparation or administration of FLOLAN.

FLOLAN solution prepared with Sterile Diluent (pH12) must not be used with any preparation or administration materials containing polyethylene terephthalate (PET) or polyethylene terephthalate glycol (PETG).

Further Information

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

(<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>).

Additionally, you should also report to GSK Israel (il.safety@gsk.com).

Contact(s) for Further Information/Questions:

For all questions, please contact:

For additional information regarding compatibility testing conducted by GSK, please contact GSK Medical Information:

For all questions, please contact: GSK Israel, Tel: 03-9297100, e-mail il.medinfo@gsk.com

With regards,

Dr. Varda Eshed
Medical Director, GSK Israel

Attached: Revised product labeling for FLOLAN