

מידע אודות רמות עופרת בתכשיר Slow-K® (potassium chloride) 600 mg sugar-coated tablets

צוות רפואי נכבד,

מכתב זה נועד ליידע אודות רמות העופרת בתכשיר Slow-K® (potassium chloride) 600 mg sugar-coated tablets. מיועד לטיפול ומניעה של רמות אשלגן נמוכות בדם (היפוקלמיה). לאחרונה עודכנו ההגדרות של רמות העופרת המותרות בתכשירים, בהתאם לנוהל - ICH Q3D guideline (עדכון אשר נכנס לתוקף בינואר 2018). בבדיקת Elemental impurities עבור התכשיר Slow-K®, תכולת העופרת (Pb) בתכשיר היתה גבוהה מהגבולות המותרים העדכניים. יש לציין כי לפני עדכון הנוהל, רמות העופרת בתכשיר עמדו בספציפיקציות. לא נעשה שינוי בתהליכי הייצור בתכשיר או ברמות העופרת שבו.

בהמשך לממצאים אלה, חברת נוברטיס הפסיקה לייצר אצוות חדשות של Slow-K®. על הצוותים הרפואיים לשקול התאמת חלופות טיפוליות עבור המטופלים בתכשיר זה.

סיכום:

- במהלך בדיקת Elemental impurities עבור התכשיר Slow-K® לפי ה- ICH Q3D guideline העדכניים, תכולת העופרת (Pb) שנמצאה בתכשיר היתה גבוהה מהגבולות המותרים.
- עקב רמות העופרת הגבוהות, החליטה חברת נוברטיס העולמית להפסיק את ייצור ושיווק התכשיר.
- מיון יומי של 2-3 טבליות ביום בדרך כלל מספיק למניעת היפוקלמיה. עם זאת, המיון המקסימלי לטיפול בהיפוקלמיה הינו 12 טבליות ביום.
- מטופלים הנוטלים 2 טבליות ביום, ככל הנראה אינם חשופים לרמות עופרת הגבוהות מהרמה היומית המומלצת.
- למרות שתכולת העופרת עוברת את הגבול המומלץ לפי הנחיות ה- ICH Q3D, סקירה של מידע הבטיחות המצטבר של נוברטיס לא גילתה מקרים של תופעות לוואי עקב חשיפה אפשרית לעופרת ב Slow-K®.
- על הרופאים הרושמים את התכשיר להיות ערים לסימני ותסמיני רעילות מעופרת. יש לנטר את המטופלים לרמות עופרת ולטפל במידת הצורך.
- עד כה, לא היו ממצאים בטיחותיים עבור Slow-K®, במחקרים קליניים או בדוחות שלאחר שיווק המוצר, המצביעים על קשר בין רעילות עופרת חמורה לבין שימוש בתכשיר.

This is to inform you of an emerging safety issue related to lead (Pb) levels in Slow-K® (potassium chloride) 600 mg sugar-coated tablets (Slow-K®). Slow-K® is licensed for use in treatment and prevention of hypokalaemia. Pb level testing in Slow-K® was performed by the Marketing Authorization Holder (MAH) to comply with the new ICH Q3D guideline (effective January 1st 2018).

Further Information on Emerging Safety Issue:

During the elemental impurities evaluation for Slow-K® drug product, according to ICH Q3D guideline, the content of Pb in the most affected batch (out of the eleven batches tested) was found to be 2.5 µg/g. Each tablet's target weight is 910 mg. The Maximum Daily Dose (MDD) for Slow-K® is 12 tablets, so the MDD represents a weight of 10.9 g/day (12 X 910 mg). This

corresponds to Pb exposure of approximately 26.8 µg/day. This exceeds the oral permitted daily exposure (PDE) for Pb, set forth by ICH Q3D guideline - which is a maximum of 5 µg/day.

Depending on the adult patient's individual needs, a daily dosage of 2 to 3 sugar-coated tablets (16 to 24 mmol K+) should generally suffice to prevent hypokalemia. When correcting hypokalemia, doses of up to 12 sugar-coated tablets may be required, depending on the initial plasma K+ concentration. It is recommended that treatment response should preferably be monitored by repeated determination of plasma potassium, and should be continued until the hypokalemia has been corrected.

In the age group of over 18 years, there is sufficient evidence of Pb exposure causing adverse effects such as decreased glomerular filtration rate, increased blood pressure, increased risk of hypertension, increased incidence of essential tremor and reduced fetal growth associated with maternal blood Pb [1].

Based on the review of the available data, published literature, and recent guidelines, the Pb levels in Slow-K® may exceed the PDE, as defined in ICH Q3D guideline, when more than 2 tablets per day are administered. For some patients this may represent a potential safety risk; however, it is not likely to have acute implications. Upon review of cumulative Novartis safety data, there was no stand-alone index case reporting occurrence of adverse event(s) due to the possible exposure to Pb from Slow-K®. There have been no safety findings with Slow-K®, either in clinical trials or in post-marketing reports, suggesting that acute Pb toxicity is associated with the product.

Considerations for you and your patients:

- The current Slow-K® product has an established favorable benefit/risk profile for the approved indications. For most patients, 2-3 tablets per day are generally sufficient to prevent hypokalemia. With the observed level of Pb in the tablets, patients taking 2 tablets daily are unlikely to be exposed to Pb levels higher than the PDE. In states of potassium deficiency doses of 5 to 6 tablets daily may be needed increasing up to 12 tablets daily in severe deficiency.
- Substitution of Slow-K® with suitable potassium products should be considered.
- It is advisable that prescribing physicians be vigilant for any signs and symptoms that may be attributable to exposure of Pb in the patients treated with Slow-K® 600 mg. Such patients should be monitored for Pb levels in blood and necessary treatment should be initiated accordingly.

Call for Reporting:

The treating healthcare physicians are advised to report the adverse events in accordance with the national spontaneous reporting system

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

[Please also report adverse events to Novartis Israel via: Safetydesk.israel@novartis.com](mailto:Safetydesk.israel@novartis.com)

Novartis has stopped manufacturing new batches of Slow-K.

We have informed local Health Authorities of the above mentioned issue. Novartis places the highest priority on patient health.

Should you have any questions, please do not hesitate to contact Novartis Israel Ltd. at 09-9201121 or il.medinfo@novartis.com. We will keep you informed as further information becomes available.

Reference:

[1] NTP monograph on health effects of low-level lead. NTP monograph. 2012(1): xiii, xv-148