

16.2.2023

**Minirin (desmopressiini) 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuos:
Apuaine klooributanolista johtuvien rytmihäiriöiden ja lisääntymistoksisuuden
mahdollisen riskin lisääminen valmistetta koskeviin varoituksiin**

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Ferring Lääkkeet Oy haluaa yhteistyössä Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa tiedottaa seuraavaa:

1 Yhteenveto

- **Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuos sisältää stabilointiaineena klooributanolia**
- **Klooributanolin laskimonsisäisen (i.v.) annon yhteydessä on todettu QT-ajan pidentymistä, johon voi mahdollisesti liittyä rytmihäiriöiden riski**
- **Prekliinisissä tutkimuksissa on nähty viitteitä siitä, että klooributanoli voi aiheuttaa lisääntymistoksisuutta**
- **Ei ole tiedossa, missä määrin klooributanolia on elimistössä systeemisesti Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumutteen intranasaalisen annostelun jälkeen, mutta jos se imeytyy täydellisesti, arvioitu altistus ylittää hyväksytyyn päivittäisen altistumisen raja-arvon (0,5 mg/päivä).**
- **Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuksen markkinoille tulon jälkeen kertyneissä tiedoissa ei ole havaittu sydän- tai lisääntymistoksisuuteen viittaavia huolenaiheita. Tästä huolimatta valmistetiedot on nyt päivitetty klooributanolille altistumisen mahdollisesti aiheuttamien haitallisten vaikutusten vakavuuden vuoksi.**
- **Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuksen käyttöä tulisi harkita ainoastaan tilanteissa, joissa desmopressiinin vaihtoehtoisia, klooributanolia sisältämättömiä lääkemuotoja ei ole saatavilla tai ne eivät muuten sovellu käyttöön.**

2 Turvallisuutta koskevaan huolenaiheeseen liittyvät taustatiedot

Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuos on tarkoitettu sentraalisen diabetes insipiduksen hoitoon, munuaisten konsentroidintakyvyn testaukseen ja hypofyyysin poiston jälkeisen polyuria-polydipsian hoitoon.

Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuos sisältää stabilointiaineena klooributanolia. Tietoja ihmisillä suoritetuista kontrolloiduista, aineen farmakologisia / toksikologisia vaikutuksia selvittäneistä tutkimuksista ei ole yleisesti tiedossa. Prekliiniset *in vitro* -kardiotoksisuustutkimukset sekä markkinoille tulon jälkeen kerätyt turvallisuustiedot laskimonsisäisesti (i.v.) annetuista lääkemuodoista, jotka sisältävät klooributanolia, viittaavat siihen, että klooributanoli voi

mahdollisesti pidentää QT-aikaa. Tämä voi, etenkin yhteiskäytössä muiden QT-aikaa pidentävien aineiden kanssa, johtaa rytmihäiriöiden riskiin. Lisäksi prekliinisissä *in vitro*- ja *in vivo* - tutkimuksissa on myös nähty viitteitä siitä, että isot, toistuvasti annetut klooributanoliannokset voivat aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.¹ Ei ole tiedossa, missä määrin klooributanoli imeytyy intranasaalisen annostelun jälkeen, mutta jos se imeytyy täydellisesti, arvioitu altistus ylittää hyväksytyin päivittäisen altistumisen raja-arvon (0,5 mg/päivä).

Klooributanolialtistuksesta johtuvien, mahdollisesti haitallisten vaikutusten välttämiseksi Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumutteen käyttöä tulisi harkita ainoastaan tilanteissa, joissa desmopressiinin vaihtoehtoisia, klooributanolia sisältämättömiä lääkemuotoja ei ole saatavilla tai ne eivät muuten sovellu käyttöön.

Ferring Lääkkeet Oy:lle on kertynyt yli 40 vuoden kokemus klooributanolia sisältävien, nenään annosteltavien desmopressiinivalmisteiden käytöstä. Tänä aikana sydän- tai lisääntymistoksisuuteen viittaavia turvallisuushuolia ei ole havaittu. Laskimonsisäisesti annettavien, klooributanolia sisältävien valmisteiden markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä kertyneiden tietojen sekä julkaistujen tietojen ja prekliinisten tutkimusten perusteella Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuoksen valmisteyhteenvedoa on kuitenkin varotoimena päivitetty käsittämään apuaine klooributanolin mahdolliset vaikutukset:

- Valmisteyhteenvedon kohta 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) on päivitetty tähdentämään klooributanolialtistukseen liittyvää mahdollista QT-ajan pidentymisen ja lisääntymistoksisuuden riskiä sekä painottamaan, että Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuoksen käyttöä on harkittava ainoastaan tilanteissa, joissa vaihtoehtoisia desmopressiinivalmisteita ei voida käyttää.
- Valmisteyhteenvedon kohta 4.6 (Hedelmällisyys, raskaus ja imetys) on päivitetty painottamaan, että Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuosta ei saa käyttää raskauden aikana eikä raskautta suunnitteleville naisille.
- Valmisteyhteenvedon kohta 5.3 (Prekliiniset tiedot turvallisuudesta) on päivitetty sisältämään prekliinisiä lisääntymistoksisuutta koskevia tietoja rotilla suoritetusta tutkimuksesta, jossa eläimille annettiin toistuvasti isoja klooributanoliannoksia.

Lääkevalmisteen pakkausselostetta on päivitetty vastaavin tiedoin.

Desmopressiini on kriittisen tärkeä lääke sentraalisen diabetes insipiduksen hoidossa. Kuten valmisteyhteenvedossa todetaan, nenäsumutetta tulisi käyttää vain potilaille, joille oraaliset annosmuodot eivät sovi. Apuaine klooributanoliin liittyvästä mahdollisesta QT-ajan pitenemisen ja siihen liittyvien rytmihäiriöiden sekä mahdollisen lisääntymistoksisuuden riskistä huolimatta Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuoksen etujen potilaille, joilla optimaalista annoksen titrausta ei voida saavuttaa suun kautta otettavilla desmopressiinivalmisteilla, katsotaan edelleen olevan mahdollisia riskejä suuremmat.

3 Raportointipyyntö

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4 Ferring Lääkkeet Oy:n yhteystiedot

Jos teillä on kysyttävää, pyydämme olemaan yhteydessä.

Ferring Lääkkeet Oy

Bertel Jungin aukio 5

02600 Espoo

www.ferring.fi

info@fering.fi

Puh. 0207 401 440

Viite:

- 1) SWP response to CMDh questions on chlorobutanol, 17-March 2021, *EMA/CHMP/SWP/482438/2020 corr. 1** https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-safety-working-partys-response-cmdh-questions-chlorobutanol_en.pdf