

16.2.2023

Minirin (desmopressin) 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning: Nya varningar om potentiell risk för arytmier och reproduktionstoxicitet vid exponering för hjälpämnet klorbutanol.

Till all hälso- och sjukvårdspersonal

I samråd med Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea informerar Ferring Lääkkeet Oy om följande:

1 Sammanfattning

- **Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning innehåller stabiliseringsmedlet klorbutanol**
- **Exponering för klorbutanol efter intravenös (IV) administrering har associerats med förlängda QT-intervall, vilket kan medföra risk för arytmier**
- **Prekliniska studier har indikerat att klorbutanol kan orsaka reproduktionstoxicitet**
- **Det är inte känt i vilken utsträckning klorbutanol är systemiskt tillgänglig efter administrering av Minirin 0,025 mg/ml nässpray, men vid fullständig absorption skulle den uppskattade exponeringen överskrida gränsvärdet för den tillåtna dagliga exponeringen (0,5 mg/dag).**
- **Trots att säkerhetsproblem avseende kardiotoxicitet och reproduktionstoxicitet inte har identifierats från rapportering efter introduktion på marknaden för Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning har produktinformationen uppdaterats, på grund av svårighetsgraden av de potentiella skadliga effekterna följande exponering för klorbutanol.**
- **Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning bör endast övervägas i situationer då alternativa desmopressinformuleringar utan klorbutanol inte är tillgängliga eller olämpliga att använda.**

2 Bakgrund till säkerhetsuppdateringen

Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning är indicerat för behandling av central diabetes insipidus, testning av njurens förmåga att koncentrera urin och polyuri-polydipsi efterföljande borttagning av hypofysen.

Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning innehåller stabiliseringsmedlet klorbutanol. Inga humandata från kontrollerade studier av farmakologiska- och toxikologiska effekter av klorbutanol finns tillgängliga offentligt. Prekliniska *in vitro* -studier av kardiotoxicitet och säkerhetsdata från rapportering efter introduktion på marknaden för intravenösa (IV) läkemedelsformuleringar som innehåller klorbutanol indikerar att klorbutanol kan ha potential att förlänga QT-intervallet, vilket särskilt tillsammans med andra substanser som är benägna att orsaka QT-förlängning, kan leda till

risk för arytm. Dessutom har prekliniska *in vitro*- och *in vivo*-studier indikerat att höga, upprepade doser av klorbutanol kan orsaka reproduktionstoxicitet¹. Det är inte känt i vilken utsträckning klorbutanol absorberas efter intranasal administrering, men vid fullständig absorption skulle den uppskattade exponeringen från Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning överskrida gränsvärdet för den tillåtna dagliga exponeringen (PDE) på 0,5 mg/dag.

För att undvika potentiella skadliga effekter följande exponering för klorbutanol bör Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning, endast övervägas i situationer då användning av alternativa desmopressinformuleringar är olämplig och inget alternativ utan klorbutanol finns tillgängligt.

Ferring Lääkkeet har mer än 40 års erfarenhet från marknadsföring av nasala formuleringar som innehåller klorbutanol och har inte identifierat några säkerhetsproblem avseende kardiotoxicitet eller reproduktionstoxicitet under den tiden. Baserat på rapportering efter introduktion på marknaden och publicerade data för intravenösa (IV) läkemedelsformuleringar som innehåller klorbutanol samt på prekliniska studier, har dock produktinformationen uppdaterats med de potentiella effekterna av hjälpämnet klorbutanol:

- Uppdatering av avsnitt 4.4 (Varningar och försiktighet) i produktresumén för att belysa de potentiella riskerna med QT-förlängning och reproduktionstoxicitet efter exponering för klorbutanol och för att tillägga att Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning endast bör övervägas i situationer då alternativa desmopressinformuleringar, utan klorbutanol, inte är tillgängliga eller olämpliga att använda.
- Uppdatering av avsnitt 4.6 (Fertilitet, graviditet och amning) i produktresumén för att belysa att Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning innehållande klorbutanol bör inte användas under graviditet eller av kvinnor som planerar att skaffa barn.
- Uppdatering av avsnitt 5.3 (Prekliniska säkerhetsuppgifter) i produktresumén med information om prekliniska data gällande reproduktionstoxicitet hos råttor efter höga, upprepade doser av klorbutanol.

Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Desmopressin har kritisk betydelse vid behandling av central diabetes insipidus. Enligt produktresumén bör nasala desmopressinformuleringar endast användas hos patienter för vilka behandling med orala beredningsformer är olämplig. Trots den potentiella risken för QT-förlängning och associerad risk för arytm samt den möjliga reproduktionstoxiciteten hos hjälpämnet klorbutanol, uppväger fördelarna fortsatt dessa potentiella risker vid administrering av Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning till patienter som inte uppnår optimal titrering med orala desmopressinformuleringar.

3 Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4 Företagets kontaktuppgifter

Vänligen kontakta oss om ni har några frågor.

Ferring Lääkkeet Oy
Bertel Jungs plats 5
02600 Esbo

www.ferring.fi
info@fering.fi
Tel. 0207 401 440

Referenser:

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