
16-nov-2023

Minirin (desmopressin) 2,5 mikrogram næsespray, opløsning: Indførelse af advarsler om potentiel risiko for arytmi og reproduktionstoksicitet ved eksponering for hjælpestoffet chlorbutanol.

Kære sundhedsperson,

Ferring Lægemidler A/S vil efter aftale med Lægemiddelstyrelsen informere om følgende:

Resumé

- **Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning indeholder stabiliseringsmidlet CHLORBUTANOL**
- **Chlorbutanoleksponering efter intravenøs (IV) administration er blevet kædet sammen forlængelse af QT-intervallet, hvilket fører til potentiel risiko for arytmi**
- **Prækliniske studier har vist, at chlorbutanol kan forårsage reproduktionstoksicitet**
- **Det vides ikke, i hvilken udstrækning chlorbutanol er systemisk tilgængelig efter administration af Minirin 2,5 mikrogram næsespray, men hvis den absorberes fuldstændigt, overskrider den estimerede eksponering den tilladte daglige eksponeringstærskel (0.5 mg/dag)**
- **Selvom ingen sikkerhedsproblemer med hensyn til kardiotoxicitet eller reproduktionstoksicitet er blevet identificeret ud fra post-marketing sikkerhedsdata af Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning, er produktinformationen blevet opdateret på grund af sværhedsgraden af de potentielle skadelige virkninger efter eksponering for chlorbutanol.**
- **Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning, bør kun overvejes i situationer, hvor alternative desmopressinformuleringer uden chlorbutanol er utilgængelige eller uegnede at bruge.**

Baggrund for sikkerhedsinformationen

Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning, er indikeret til behandling af central diabetes insipidus, og til at teste nyrenes koncentrationskapacitet.

Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning, indeholder stabiliseringsmidlet chlorbutanol. Der er ingen humane data fra kontrollerede undersøgelser af farmakologiske/toksikologiske virkninger af chlorbutanol offentligt tilgængelige. Prækliniske in vitro undersøgelser af kardiotoxicitet og post-marketing sikkerhedsdata for intravenøse (IV) lægemiddelformuleringer indeholdende chlorbutanol indikerer, at chlorbutanol kan have potentiale til at forlænge QT-intervallet, hvilket, især sammen med andre stoffer, som kan forlænge QT-intervallet, kan medføre risiko for arytmi. Hertil kommer, at prækliniske in vitro og in vivo studier har indikeret, at høje, gentagne doser af chlorbutanol kan forårsage reproduktionstoksicitet.¹ Det vides ikke, i hvilket omfang chlorbutanol absorberes efter intranasal administration, men hvis fuldt absorberet, vil den estimerede eksponering fra Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning, overskride den tilladte daglige eksponeringsgrænse på 0.5 mg/dag.

For at undgå mulige skadevirkninger efter eksponering for chlorbutanol, bør Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning, kun overvejes i situationer, hvor alternative desmopressinformuleringer ikke er egnede og ingen andre alternativer end chlorbutanol findes.

Desmopressin nasale formuleringer indeholdende chlorbutanol har været på markedet i over 40 år, og i den tid er der ikke identificeret nogen sikkerhedsproblemer vedrørende kardiotoxicitet eller reproduktionstoksicitet. Baseret på post-marketing og publicerede data for medicinske IV-formuleringer indeholdende chlorbutanol og prækliniske studier, er produktinformationen dog af forsigtighedshensyn opdateret med de mulige virkninger af hjælpestoffet chlorbutanol:

- Opdatering af afsnit 4.4 (Særlige advarsler og forsigtighedsregler ved brug) i produktresuméet for at understrege de mulige risici for QT-forlængelse og reproduktionstoksicitet efter eksponering for chlorbutanol og for at fremhæve, at Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning kun bør overvejes i situationer, hvor alternative desmopressinformuleringer er uegnede.
- Opdatering af afsnit 4.6 (Graviditet og amning) i produktresuméet for at fremhæve at Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning indeholdende chlorbutanol ikke bør anvendes under graviditet eller til kvinder, der har til hensigt at blive gravide.
- Opdatering af afsnit 5.3 (Prækliniske sikkerhedsdata) i produktresuméet med oplysninger om de prækliniske data om reproduktionstoksicitet hos rotter efter høje, gentagne doser af chlorbutanol.

Indlægssedlen er opdateret i overensstemmelse hermed.

Desmopressin er af afgørende betydning ved behandling af central diabetes insipidus. Ifølge produktresuméet, bør nasale formuleringer af desmopressin kun anvendes til patienter, hvor oralt administrerede formuleringer ikke kan anvendes. På trods af mulig risiko for QT-forlængelse med tilhørende risiko for arytmier og den mulige reproduktionstoksicitet ved hjælpestoffet chlorbutanol, opvejer fordelene ved at administrere Minirin 2,5 mikrogram næsespray, opløsning til patienter, som ikke er i stand til at opnå optimal titrering med de orale desmopressinformuleringer fortsat disse potentielle risici.

Indberetning af bivirkninger:

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette formodede bivirkninger hos patienter der behandles med Minirin, til Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
Telefon: +45 44 88 95 95

Virksomhedens kontaktoplysninger

Hvis du har spørgsmål eller ønsker yderligere oplysninger, bedes du kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Ferring Lægemidler A/S,
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup Danmark.
E-mail: DenmarkSafetyMailbox@ferring.com

Henvisninger:

- 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-party-response-cmdh-questions-chlorobutanol_en.pdf
