



Mars 2023

Minirin (desmopressin) 2,5 mikrogram/dose neseppray, oppløsning:**Advarsler om potensiell risiko for arytmie og reproduksjonstoksisitet ved eksponering for hjelpestoffet klorbutanol**

Kjære helsepersonell,

Ferring Legemidler AS ønsker, i samarbeid med Statens legemiddelverk, å informere om følgende:

1 Sammendrag

- **Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray inneholder konserveringsmidlet KLOBUTANOL.**
- **Klorbutanoleksponering etter intravenøs administrering har vært assosiert med forlenget QT-intervall, som igjen kan medføre risiko for arytmie.**
- **Prekliniske studier indikerer at klorbutanol kan forårsake reproduksjonstoksisitet.**
- **Det er ikke kjent i hvilken grad klorbutanol absorberes etter intranasal administrering. Ved fullstendig absorpsjon vil imidlertid estimert eksponering fra Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray overstige tillatt grenseverdi for daglig eksponering (0,5 mg/dag).**
- **Det er ikke sett økt risiko for kardiotoxiskitet eller reproduksjonstoksisitet for Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray i sikkerhetsovervåkingen av legemidlet etter legemidlet ble tatt i bruk. Produktinformasjonen er imidlertid oppdatert på grunn av alvorlighetsgraden av de potensielt skadelige effektene som eksponering for klorbutanol kan gi.**
- **Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray bør kun brukes når alternative desmopressinformuleringer uten klorbutanol ikke er tilgjengelige eller er uegnet å bruke.**

2 Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen

Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray er godkjent til behandling av:

- Hypofysær diabetes insipidus
- Polyuri-polydipsisyndrom etter hypofyseektomi
- Diagnostisk bruk: Testing av nyrenes evne til å konsentrere urin

Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray inneholder konserveringsmidlet klorbutanol. Det finnes ikke publiserte humane data fra kontrollerte studier på farmakologiske eller toksikologiske effekter av klorbutanol. Prekliniske *in vitro*-studier på kardiotoxiskitet og data fra «post marketing»-sikkerhetsovervåking av intravenøse legemiddelformuleringer som inneholder klorbutanol, indikerer at klorbutanol kan forlenge QT-intervallet. Dette kan – spesielt sammen med andre substanser som har QT-forlengende potensial – medføre risiko for arytmie. Videre indikerer prekliniske *in vitro*- og *in vivo*-studier at gjentatt dosering med høye doser klorbutanol kan forårsake reproduksjonstoksisitet¹. I hvilken grad klorbutanol absorberes etter intranasal administrering er

ikke kjent, men ved fullstendig absorpsjon vil estimert eksponering fra Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray overstige tillatt grenseverdi på 0,5 mg/dag.

For å unngå potensielle skadelige effekter som følge av eksponering for klorbutanol, bør Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray kun vurderes i situasjoner der alternative desmopressinformuleringer uten klorbutanol ikke er tilgjengelig eller er uegnet å bruke.

Ferring har 40 års erfaring med markedsføring av nesepprayformuleringer av desmopressin som inneholder klorbutanol, og har i løpet av denne tiden ikke sett økt risiko for kardiotoksitet eller reproduksjonstoksitet for disse preparatene. Basert på data fra sikkerhetsovervåking etter markedsføring og publiserte data for intravenøse legemiddelformuleringer som inneholder klorbutanol, samt prekliniske studier, er produktinformasjonen likevel oppdatert med potensielle effekter av hjelpestoffet klorbutanol:

- Punkt 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler) i preparatomtalen (SPC) har blitt oppdatert for å understreke den potensielle risikoen for QT-forlengelse og reproduksjonstoksitet etter eksponering for klorbutanol, og for å fremheve at Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray kun bør vurderes i situasjoner der bruk av alternative desmopressinformuleringer ikke er egnet.
- Punkt 4.6 (Graviditet og amming) i preparatomtalen har blitt oppdatert for å understreke at Minirin 2,5 mikrogram/dose neseppray inneholder klorbutanol og ikke bør brukes under graviditet eller hos kvinner som prøver å bli gravide.
- Punkt 5.3 (Prekliniske sikkerhetsdata) i preparatomtalen har blitt oppdatert med informasjon om prekliniske data på reproduksjonstoksitet hos rotte etter gjentatt dosering med høye doser klorbutanol.

Pakningsvedlegget er oppdatert i samsvar med dette.

Desmopressin er kritisk i behandling av hypofysær diabetes insipidus. I henhold til preparatomtalen bør desmopressin-neseppray kun brukes hvis det ikke er mulig å bruke formuleringer som administreres oralt. For pasienter som ikke er i stand til å oppnå optimal titrering med orale desmopressinformuleringer, oppveier likevel fordelene ved nasal administrering de potensielle risikoene knyttet til klorbutanol.

3 Oppfordring om å melde mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4 Kontaktinformasjon

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

E-post: mail@oslo.ferring.com
Tlf. 22 02 08 80

Referanse:

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