

Malmö maj 2023

**Minirin (desmopressin) 0,025 mg/ml nässpray, lösning:  
Nya varningar om potentiell risk för arytm och reproduktionstoxicitet vid exponering för  
hjälpämnet klorbutanol.**

Till all hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med LäkeMedelsverket informerar Ferring LäkeMedel om följande:

## **1 Sammanfattning**

- **Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning, innehåller stabiliseringsmedlet KLOBUTANOL**
- **Exponering för klorbutanol efter intravenös (IV) administrering har associerats med förlängda QT-intervall, vilket kan medföra risk för arytm**
- **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, lösning, 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 baserat på rapportering efter introduktion på marknaden för Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning, har produktinformationen uppdaterats på grund av svårighetsgraden av de potentiella skadliga effekterna efter exponering för klorbutanol.**
- **Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning, bör endast övervägas i situationer då alternativa desmopressin-formuleringar utan klorbutanol inte finns tillgängliga, eller av annan orsak är olämpliga att använda.**

## **2 Bakgrund till säkerhetsuppdateringen**

Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning är indicerat för behandling av central diabetes insipidus och för testning av njurens förmåga att koncentrera urin.

Minirin 0,025 mg/ml 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 reproduktionstoxicitet<sup>1</sup>. Det är inte känt i vilken utsträckning klorbutanol absorberas efter intranasal administrering, men vid fullständig absorption skulle den uppskattade exponeringen från Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning överskrida gränsvärdet för den tillåtna dagliga exponeringen (PDE) på 0,5 mg/dag.

För att undvika potentiella skadliga effekter efter exponering för klorbutanol bör Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning, endast övervägas i situationer då användning av alternativa desmopressin-formuleringar är olämplig och inget alternativ utan klorbutanol finns tillgängligt.

Ferring Läkemedel har 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 (Särskilda varningar och försiktighet) i produktresumén för att belysa de potentiella riskerna med QT-förlängning och reproduktionstoxicitet efter exponering för klorbutanol, samt att Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning, endast bör övervägas i situationer då alternativa desmopressin-formuleringar är olämpliga att använda.
- Uppdatering av avsnitt 4.6 (Fertilitet, graviditet och amning) i produktresumén för att belysa att Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning, innehållande klorbutanol inte ska användas under graviditet eller av kvinnor som avser bli gravida.
- 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 är av kritisk betydelse vid behandling av central diabetes insipidus. Enligt produktresumén bör nasala desmopressin-formuleringar 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 0,025 mg/ml nässpray, lösning, till patienter som inte uppnår optimal titrering med orala desmopressin-formuleringar.

Uppdaterad produktresumé finns tillgänglig på Läkemedelsverkets hemsida och på [www.FASS.se](http://www.FASS.se).

### **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 ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

#### 4 Företagets kontaktuppgifter

Vid eventuella misstänkta biverkningar, frågor eller önskemål om ytterligare information kan Ferring Läkemedel AB kontaktas via e-post [info@ferring.se](mailto:info@ferring.se) eller telefon 040 691 69 00.

Vänliga hälsningar

Ferring Läkemedel AB



Helena Eklöf-Andersson  
Regulatory Affairs Manager

- 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-safety-working-partys-response-cmdh-questions-chlorobutanol_en.pdf)