



CARTA DE SEGURIDAD: MINURIN 0,1MG/ML SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL: INTRODUCCIÓN DE ADVERTENCIAS SOBRE EL RIESGO POTENCIAL DE ARRITMIA Y TOXICIDAD REPRODUCTIVA POR LA EXPOSICIÓN AL EXCIPIENTE CLOROBUTANOL

Ferring S.A.U., bajo la supervisión de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS], ha emitido una carta de seguridad dirigida a profesionales sanitarios, en relación con los potenciales riesgos asociados a la absorción sistémica del excipiente conservante clorobutanol, asociado a la administración de la solución para pulverización nasal de minurin®.

Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central sensible a vasopresina en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 3 meses, para el tratamiento sintomático de corta duración de la enuresis nocturna primaria en pacientes mayores de 5 años con capacidad normal de concentración de la orina y para la prueba de diagnóstico de la capacidad de concentración renal.

La exposición al clorobutanol tras su administración intravenosa se ha asociado con la prolongación del intervalo QT, lo que conlleva un riesgo potencial de arritmia.

Los estudios preclínicos indican que el clorobutanol puede causar toxicidad reproductiva

Se desconoce la biodisponibilidad y, por lo tanto, la exposición sistémica de clorobutanol tras la administración de Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal, pero si se absorbiese completamente, la exposición estimada superaría el umbral de exposición diaria permitido (0,5 mg/día)

Por ello, solo debe considerarse la utilización de esta presentación en situaciones en las que no se disponga de formulaciones alternativas de desmopresina sin clorobutanol o bien su uso no sea posible.

A continuación, comunicación completa emitida por el laboratorio. Esta, y otras cartas de seguridad a profesionales sanitarios revisadas por AEMPS, se pueden consultar en la página web de la Agencia. Enlace:

https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/cartas_segprofsani/

Oviedo, 1 de marzo de 2023

COMUNICACIÓN DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal: Introducción de advertencias sobre el riesgo potencial de arritmia y toxicidad reproductiva por la exposición al excipiente clorobutanol.

9 de febrero de 2023

Estimado profesional sanitario,

Ferring S.A.U. de acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informarle de lo siguiente:

Resumen

- **Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal contiene el agente estabilizante CLOROBUTANOL**
- **La exposición al clorobutanol tras su administración intravenosa se ha asociado con la prolongación del intervalo QT, lo que conlleva un riesgo potencial de arritmia**
- **Los estudios preclínicos indican que el clorobutanol puede causar toxicidad reproductiva**
- **Se desconoce la biodisponibilidad y, por lo tanto, la exposición sistémica de clorobutanol tras la administración de Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal, pero si se absorbiese completamente, la exposición estimada superaría el umbral de exposición diaria permitido (0,5 mg/día)**
- **Aunque no se han identificado problemas de seguridad en relación con la cardiotoxicidad o la toxicidad para la reproducción posteriores a la comercialización de Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal, la información del producto (ficha técnica y prospecto) se ha actualizado con información sobre los posibles efectos perjudiciales tras la exposición al clorobutanol**
- **Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal sólo debe considerarse en situaciones en las que no se disponga de formulaciones alternativas de desmopresina sin clorobutanol o bien su uso no sea posible.**

Antecedentes sobre este asunto de seguridad

Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central sensible a vasopresina en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 3 meses, para el tratamiento sintomático de corta duración de la enuresis nocturna primaria en

pacientes mayores de 5 años de edad con capacidad normal de concentración de la orina y para la prueba de diagnóstico de la capacidad de concentración renal.

Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal, contiene el agente estabilizante clorobutanol. No hay datos publicados de estudios en humanos sobre los efectos farmacológicos/toxicológicos del clorobutanol. Los estudios preclínicos *in vitro* sobre la cardiotoxicidad y los datos de seguridad posteriores a la comercialización de formulaciones de fármacos intravenosos (IV) que contienen clorobutanol indican que el clorobutanol puede potencialmente prolongar el intervalo QT, lo que puede, particularmente junto con otras sustancias capaces de prolongar el intervalo QT, conducir a un riesgo de arritmia. Además, los estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* indican que dosis elevadas y repetidas de clorobutanol pueden causar toxicidad reproductiva¹. Se desconoce el grado de absorción de clorobutanol tras su administración intranasal, pero si se absorbiera completamente, la exposición estimada de la solución de Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal superaría el umbral de exposición diaria permitida (PDE) de 0,5 mg/día.

Para evitar posibles efectos perjudiciales tras la exposición al clorobutanol, Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal, sólo debe considerarse en situaciones en las que las formulaciones alternativas de desmopresina sean inadecuadas para su uso, y no se disponga de una alternativa sin clorobutanol.

Hasta el momento actual no se ha identificado ningún problema de seguridad en relación con la cardiotoxicidad o la toxicidad para la reproducción con Minurin 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal. Sin embargo, basándose en los datos publicados y posteriores a la comercialización de las formulaciones intravenosas que contienen clorobutanol y en los estudios preclínicos, la información del producto se ha actualizado como medida de prevención con los efectos potenciales del excipiente clorobutanol:

- Actualización de la sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo) de la ficha técnica del medicamento para informar sobre los riesgos potenciales de prolongación del intervalo QT y de toxicidad para la reproducción tras la exposición al clorobutanol y para destacar que Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal, sólo debe considerarse en situaciones en las que las formulaciones alternativas de desmopresina sean inadecuadas para su uso.
- Actualización de la sección 4.6 (Fertilidad, embarazo y lactancia) de la ficha técnica del medicamento para destacar que Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal que contiene clorobutanol no debe utilizarse durante el embarazo o en mujeres que tengan intención de quedarse embarazadas.
- Actualización de la sección 5.3 (Datos preclínicos sobre seguridad) de la ficha técnica con información sobre los datos preclínicos de toxicidad reproductiva en ratas tras dosis altas y repetidas de clorobutanol.

El prospecto se ha actualizado en consecuencia.

La desmopresina es fundamental en el tratamiento de la diabetes insípida central. De acuerdo con la ficha técnica, las formulaciones nasales de desmopresina sólo deben utilizarse en pacientes en los que no es posible la administración de formulaciones por vía oral. Por lo tanto, a pesar del riesgo potencial de prolongación del intervalo QT y del riesgo asociado de arritmia, y de la posible toxicidad reproductiva del excipiente clorobutanol, los beneficios de administrar Minurin 0,1mg/ml solución para pulverización nasal a los pacientes que no son capaces de obtener una titulación óptima con las formulaciones orales de desmopresina siguen superando estos riesgos potenciales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#) o del formulario electrónico disponible en www.notificaram.es.

Adicionalmente también se pueden notificar al Departamento de Farmacovigilancia de Ferring S.A.U. en la siguiente dirección de correo electrónico: Safety.MailboxSpain@ferring.com

Punto de contacto de la compañía

En caso de duda o de requerir información adicional sobre el contenido de esta comunicación, puede ponerse en contacto con Ferring S.A.U.:

Ferring SAU

C/ del Arquitecto Sánchez Arcas nº3, 1º

28040- Madrid

Tfno: 913877000;

www.ferring.es

Referencias:

- 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