

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

30 Marzo 2023

Minirin/DDAVP (desmopressina) 50mcg/ml spray nasale, soluzione: introduzione delle avvertenze riguardo ai rischi potenziali di aritmia e tossicità riproduttiva derivanti dall'esposizione all'eccipiente clorbutanolo.

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

l'azienda Ferring S.p.A in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarLa su quanto di seguito riportato:

Riassunto:

- **Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione contiene l'agente stabilizzante clorbutanolo**
- **L'esposizione al clorbutanolo in seguito alla somministrazione endovenosa (IV) è stata associata a un prolungamento dell'intervallo QT comportando un potenziale rischio di aritmia**
- **Studi preclinici hanno dimostrato che il clorbutanolo può causare tossicità riproduttiva**
- **Non è noto in che misura il clorbutanolo è disponibile a livello sistemico in seguito alla somministrazione nasale di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione ma, se completamente assorbito, l'esposizione stimata supera la soglia di esposizione giornaliera consentita (0,5 mg/giorno)**
- **Anche se dai dati di sicurezza post commercializzazione non sono stati identificati problemi di sicurezza relativi a cardiotoxicità o tossicità riproduttiva per Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione, le informazioni del prodotto sono state aggiornate a causa della gravità dei potenziali effetti nocivi dovuti all'esposizione al clorbutanolo**
- **L'utilizzo di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione deve essere preso in considerazione solo qualora non siano disponibili formulazioni alternative di desmopressina senza clorbutanolo o queste non siano adatte all'uso**

Informazioni sui rischi per la sicurezza

Minirin/DDAVP 50 mcg/ml spray nasale, soluzione, medicinale contenente il principio attivo desmopressina è indicato per il trattamento di: diabete insipido ipofisario, idiopatico o sintomatico; poliuria e polidipsia post-chirurgiche, reversibili o permanenti e per la diagnosi differenziale del diabete insipido e prove di funzionalità renale.

Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione contiene l'agente stabilizzante clorbutanolo. Non sono disponibili dati sull'uomo ottenuti da studi controllati sugli effetti farmacologici/tossicologici del clorbutanolo. Studi preclinici in vitro sulla cardiotoxicità e dati di sicurezza post marketing relativi alle formulazioni endovenose contenenti clorbutanolo indicano che il clorbutanolo può potenzialmente prolungare l'intervallo QT; ciò può comportare un rischio di aritmia, in particolare in sinergia con altre sostanze che prolungano l'intervallo QT. Inoltre, studi preclinici in vitro e in vivo hanno dimostrato che dosi elevate e ripetute di clorbutanolo possono causare tossicità riproduttiva¹. Non è noto in che misura il clorbutanolo sia assorbito dopo somministrazione nasale ma, se completamente assorbito, l'esposizione stimata supera la soglia di esposizione giornaliera consentita di 0,5 mg/giorno.

Per evitare potenziali effetti dannosi in seguito ad esposizione al clorbutanolo, l'utilizzo di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale deve essere preso in considerazione solo in situazioni in cui formulazioni alternative di desmopressina non siano adatte all'uso.

Ferring S.p.A commercializza da 40 anni formulazioni di desmopressina nasali contenenti clorbutanolo e in questo lasso di tempo non ha riscontrato nessun problema di sicurezza riguardante la cardiotoxicità o la tossicità riproduttiva. Nonostante ciò, basandosi su dati pubblicati, dati di post marketing e studi preclinici su formulazioni endovenose contenenti clorbutanolo, le informazioni del prodotto sono state aggiornate in via precauzionale riportando i potenziali effetti dell'eccipiente clorbutanolo:

- Aggiornamento della sezione 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni d'uso) del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per evidenziare il potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT e tossicità riproduttiva dopo esposizione al clorbutanolo e per evidenziare che Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione deve essere preso in considerazione solo in situazioni in cui formulazioni alternative di desmopressina non siano adatte all'uso.
- Aggiornamento della sezione 4.6 (Gravidanza e allattamento) del RCP per sottolineare che Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione contenente clorbutanolo non deve essere utilizzato durante la gravidanza o in donne che intendono iniziare una gravidanza.
- Aggiornamento della sezione 5.3 (Dati di sicurezza preclinici) del RCP con le informazioni relative ai dati preclinici sulla tossicità riproduttiva in seguito alla somministrazione di dosi elevate e ripetute di clorbutanolo nei ratti.

Il Foglio Illustrativo è aggiornato di conseguenza.

La desmopressina è di fondamentale importanza per il trattamento del diabete centrale insipido. In accordo a quanto riportato in RCP, le formulazioni nasali di desmopressina devono essere utilizzate solo in pazienti a cui non è possibile somministrare formulazioni orali. Pertanto, nonostante il potenziale rischio di prolungamento QT e l'associato rischio di aritmia e la possibile tossicità riproduttiva dell'eccipiente clorbutanolo, i benefici della somministrazione di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione in pazienti non in grado di ottenere una titolazione ottimale con le formulazioni orali di desmopressina continuano a superare questi potenziali rischi.

Invito alla segnalazione di reazioni avverse

Si ricorda agli Operatori Sanitari di continuare a segnalare le reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di desmopressina in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Referenze

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

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.