

Minurin® solución para pulverización nasal:

advertencias sobre el riesgo potencial de arritmia y toxicidad reproductiva por la exposición al excipiente clorobutanol

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado a los profesionales sanitarios, a través de una comunicación directa enviada por el laboratorio titular de la autorización de comercialización de Minurin® 0,1 mg/ml en pulverización nasal, con el texto consensuado a nivel

europeo, sobre el riesgo potencial de arritmia y de toxicidad reproductiva de este medicamento, debido a la presencia de clorobutanol, que figura como excipiente. Debe tenerse presente este hecho y leer detenidamente la ficha técnica y el prospecto antes de utilizarlo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado, como el resto de las agencias nacionales europeas, a través de una Comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés), remitida por el laboratorio titular del medicamento Minurin®, con desmopresina 0,1 mg/ml en solución para pulverización nasal (AEMPS, 2023).

Minurin® 0,1mg/ml de desmopresina en 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 entre sus excipientes 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 (i.v.) 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. Así mismo, los estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* indican que dosis elevadas y repetidas de clorobutanol pueden causar toxicidad reproductiva (EMA, 2021). 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, solo 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. La desmopresina es fundamental en el tratamiento de la diabetes insípida central. Según la ficha técnica autorizada, las formulaciones nasales de desmopresina solo 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.

Actualmente 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 medicamento 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 solo 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 también se ha actualizado en consecuencia.

RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS

- 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 medicamento (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 solo debe considerarse en situaciones en las que no se disponga de formulaciones alternativas de desmopresina sin clorobutanol o bien su uso no sea posible.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 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. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios (DHPC), 09 de febrero de 2023. Disponible en la web: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2023/DHPC-MINURIN-2023.pdf> (consultado a 8 de mayo de 2023).

European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Safety Working Party response to CMDh questions on chlorobutanol, 17 March 2021, EMA/CHMP/SWP/482438/2020 corr. 1*. Disponible en la web: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-safety-working-partys-response-cmdh-questions-chlorobutanol_en.pdf (consultado a 8 de mayo de 2023).