

Galderma

Mirvaso 3 mg/g Gel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirvaso 3 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Gel enthält 3,3 mg Brimonidin, entsprechend 5 mg Brimonidintartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein Gramm Gel enthält 1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und 55 mg Propylenglycol (E 1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel.

Weiß bis hellgelbes, opakes, wässriges Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Mirvaso wird angewendet zur symptomatischen Behandlung des Rosazea-Gesichtserythems bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

So lange das Gesichtserythrem besteht, eine Anwendung pro 24 Stunden zu einem für den Patienten geeigneten Zeitpunkt.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 1 g Gel Gesamtgewicht; das entspricht etwa fünf erbsengroßen Mengen.

Die Behandlung sollte anfangs für mindestens eine Woche mit einer kleineren Menge Gel (weniger als die maximale Menge) durchgeführt werden. Danach kann die Gelmenge abhängig von der Verträglichkeit und dem Ansprechen des Patienten schrittweise erhöht werden.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Die Anwendungserfahrung mit Mirvaso bei Patienten über 65 Jahren ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.8). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Mirvaso wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirvaso bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Mirvaso ist aufgrund von schwerwiegenden systemischen Sicherheitsrisiken bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Für die Altersgruppe zwischen 2 und 12 Jahren wurden Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit der systemischen Absorption von Brimonidin identifiziert. Mirvaso sollte bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Mirvaso sollte glatt und gleichmäßig als dünne Schicht im ganzen Gesicht (Stirn, Kinn, Nase und beide Wangen) aufgetragen werden, wobei die Augen, die Augenlider, die Lippen, der Mund und Innenraum der Nase auszusparen sind. Mirvaso darf nur im Gesicht aufgetragen werden.

Die Hände sollten sofort nach dem Auftragen des Arzneimittels gewaschen werden.

Mirvaso kann in Verbindung mit anderen topischen Arzneimitteln zur Behandlung von entzündlichen Läsionen bei Rosazea und mit Kosmetika angewendet werden. Diese Produkte sollten nicht unmittelbar vor der täglichen Anwendung von Mirvaso angewandt werden, sondern erst, nachdem das aufgetragene Mirvaso-Gel getrocknet ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kinder, die jünger als 2 Jahre sind.

Patienten, die eine Behandlung mit einem Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer erhalten (zum Beispiel Selegilin oder Moclobemid), und Patienten, die trizyklische (wie Imipramin) oder tetrazyklische (wie Maprotilin, Mianserin oder Mirtazepin) Antidepressiva einnehmen, die die noradrenerge Übertragung beeinflussen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mirvaso darf nicht auf gereizte Haut (u. a. nach einer Lasertherapie) oder offene Wunden aufgetragen werden. Im Fall von schweren Reizungen oder Kontaktallergie sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen werden.

Sehr häufig tritt eine Verschlimmerung der Rosazea-Symptome bei Patienten auf, die mit Mirvaso behandelt werden. In allen klinischen Studien kam es insgesamt bei 16% der Patienten, die Mirvaso erhielten, zu einer Verschlimmerung der Symptome. Die Behandlung sollte mit einer kleineren Menge Gel begonnen werden und die Dosis danach abhängig von der Verträglichkeit und dem Ansprechen auf die Therapie schrittweise erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erythem und Flush-Symptomatik

Die Wirkung von Mirvaso beginnt Stunden nach der Anwendung nachzulassen. Es liegen Berichte über eine Rückkehr des Erythems und der Flush-Symptomatik bei einigen Patienten vor, die, verglichen mit dem Ausgangszustand, schwereren Grades waren. Die meisten Fälle wurden innerhalb der ersten 2 Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Zeit zwischen der Anwendung von Mirvaso und dem Einsetzen der Flush-Symptomatik variierte dabei zwischen ca. 30 Minuten und mehreren Stunden (siehe Abschnitt 4.8).

In den meisten dieser Fälle gingen das Erythem und die Flush-Symptomatik nach dem Absetzen von Mirvaso wieder zurück.

Wenn sich das Erythem verschlimmert, sollte Mirvaso abgesetzt werden. Symptomatische Maßnahmen, wie etwa Kühlen, die Anwendung von NSAIDs und Antihistaminika, können bei der Linderung der Symptome helfen.

Es wurde über das Wiederauftreten von verschlimmertem Erythem und verschlimmelter Flush-Symptomatik nach einer erneuten Verabreichung von Mirvaso berichtet. Vor der Wiederaufnahme der Behandlung nach einem vorübergehenden Absetzen aufgrund von Verschlimmerung des Erythems und der Flush-Symptomatik ist für mindestens einen Tag eine Testapplikation auf einem kleinen Bereich des Gesichts vorzunehmen, bevor Mirvaso erneut auf das gesamte Gesicht aufgetragen wird.

Es ist wichtig, den Patienten darüber zu informieren, dass die maximale Dosis (5 erbsengroße Mengen) und Häufigkeit der Anwendung (einmal täglich) nicht überschritten werden darf.

Mirvaso sollte nicht in der Nähe der Augen aufgetragen werden.

Die gleichzeitige Anwendung anderer systemischer alpha-adrenerger Rezeptoragonisten kann die Nebenwirkungen dieser Klasse von Arzneimitteln bei folgenden Patientengruppen verstärken:

- Patienten mit schweren oder instabilen oder unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankungen;
- Patienten mit Depressionen, zerebraler oder koronarer Insuffizienz, Raynaud-Phänomen, orthostatischer Hypotonie, Morbus Winiwarer, Sklerodermie oder Sjögren-Syndrom.

Andere

Jede Erhöhung der täglich aufgetragenen Menge auf mehr als 5 erbsengroße Mengen und/oder eine häufigere Anwendung des Arzneimittels als einmal täglich sollte vermieden werden, da die Sicherheit höherer täglicher Dosen oder einer mehrfachen täglichen Anwendung nicht untersucht wurde.

Ein Gramm Gel enthält 1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), das allergische Reaktionen (möglicherweise verzögert) verursachen kann. Dieses Arzneimittel enthält auch 55 mg Propylenglycol (E 1520) pro Gramm entsprechend 5,5 Gewichtsprozent; es kann Hautreizungen verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Mirvaso ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Behandlung mit einem Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer erhalten, und bei Patienten, die trizyklische oder tetrazyklische Antidepressiva einnehmen, die die noradrenerge Übertragung beeinflussen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Einnahme von ZNS-Depressiva (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa oder Anästhetika) muss die Möglich-

keit eines additiven oder verstärkenden Effekts in Betracht gezogen werden.

Es sind keine Daten zu den Konzentrationen der zirkulierenden Katecholamine nach Anwendung von Mirvaso verfügbar. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Wirkstoffe wie z. B. Chlorpromazin, Methylphenidat, Reserpin einnehmen, die den Stoffwechsel und die Aufnahme zirkulierender Amine beeinflussen können.

Vorsicht ist geboten bei der Einleitung (oder Änderung der Dosis) einer gleichzeitigen systemischen Behandlung (unabhängig von der Darreichungsform), die mit alpha-adrenergen Rezeptor-Agonisten interagieren kann oder deren Wirkung beeinflussen kann, d. h. Agonisten oder Antagonisten der adrenergen Rezeptoren (z. B. Isoprenalin, Prazosin).

Brimonidin kann bei einigen Patienten einen klinisch nicht signifikanten Blutdruckabfall verursachen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln wie Antihypertonika und/oder Herzglykosiden mit Brimonidin ist daher Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brimonidin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Mirvaso während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brimonidin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Mirvaso soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Brimonidin zeigte in verschiedenen Tierarten keine speziellen Gefahren für Reproduktion oder Entwicklung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mirvaso hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen, die alle bei 1,2 bis 3,3% der Patienten in klinischen Studien auftraten, sind Erythem, Juckreiz, Flush-Symptomatik und Brennen der Haut. Sie sind in der Regel mild bis mäßig ausgeprägt, und erfordern in der Regel kein Absetzen der Behandlung. Nach Markteinführung wurde über eine Verschlimmerung des Erythems, Flush-Symptomatik und Brennen der Haut berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Anwendung der folgenden Kategorien klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) und wurden mit Mirvaso entweder in klinischen Studien oder in Beobachtungen nach Markteinführung (gekennzeichnet mit einem Stern (*)) berichtet (siehe Tabelle 1).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bradykardie und Hypotonie

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Bradykardie, Hypotonie (einschließlich orthostatischer Hypotonie) und Schwindelgefühl berichtet, von denen einige eine stationäre Behandlung erforderten. In einigen dieser Fälle erfolgte die Anwendung von Mirvaso nach einer Lasertherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine bedeutenden Unterschiede der Sicherheitsprofile zwischen der älteren Patientenpopulation und den Patienten zwischen 18 und 65 Lebensjahren beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde berichtet, dass Überdosierungen nach Einnahme anderer Alpha₂-Agonisten Symptome wie Hypotonie, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Arrhythmien, Miosis, Apnoe, Hypotonie, Hypothermie, Atemdepression und Krampfanfälle verursachen.

Die Behandlung einer oralen Überdosis besteht aus unterstützenden und symptomatischen Behandlungen, ein freier Atemweg muss gewährleistet werden.

Kinder und Jugendliche

Bei zwei kleinen Kindern eines Teilnehmers an einer klinischen Studie wurden nach versehentlicher Einnahme von Mirvaso schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Bei den Kindern traten Symptome auf, wie sie zuvor bei oralen Überdosierungen von alpha₂-Agonisten bei jungen Kindern berichtet wurde. Beide Kinder erholten sich vollständig innerhalb von 24 Stunden.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	Selten	Bradykardie*
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Augenlidödem
Gefäßerkrankungen	Häufig	Flush-Symptomatik, Blässe an der Applikationsstelle*
	Gelegentlich	Schwindelgefühl*
	Selten	Hypotonie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Erythem, Juckreiz, Rosazea, Brennen der Haut
	Gelegentlich	Akne, allergische Kontaktdermatitis, Kontaktdermatitis, Dermatitis, Hautbeschwerden, trockene Haut, schmerzende Haut, papulöser Ausschlag, Hautreizung, überwärmte Haut, Gesichtsschwellung*, Urtikaria*
	Selten	Angioödem*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Hitzegefühl, kalte Extremitäten

* Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde.

Tabelle 2: Prozentsatz der Teilnehmer mit einer Verbesserung um 2 Stufen beim CEA und beim PSA

Erfolg an Tag 29	Studie 1		Studie 2	
	Mirvaso-Gel n = 127	Vehikel-Gel n = 128	Mirvaso-Gel n = 142	Vehikel-Gel n = 142
3 Stunden nach Anwendung	31,5 %	10,9 %	25,4 %	9,2 %
6 Stunden nach Anwendung	30,7 %	9,4 %	25,4 %	9,2 %
9 Stunden nach Anwendung	26,0 %	10,2 %	17,6 %	10,6 %
12 Stunden nach Anwendung	22,8 %	8,6 %	21,1 %	9,9 %
Tag 29 p-Wert	< 0,001	–	< 0,001	–

Tabelle 3: Prozentsatz der Teilnehmer mit starkem Erythem an Baseline Tag 1 (CEA oder PSA Stufe 4) mit einer Verbesserung um 2 Stufen beim CEA und PSA

Erfolg an Tag 29	Studie 1 + Studie 2	
	Mirvaso-Gel n = 79	Vehikel-Gel n = 63
3 Stunden nach Anwendung	22,8 %	9,5 %
6 Stunden nach Anwendung	26,6 %	7,9 %
9 Stunden nach Anwendung	20,3 %	11,1 %
12 Stunden nach Anwendung	21,5 %	4,8 %
Tag 29 p-Wert	0,003	–

Tabelle 4: Prozentsatz der Teilnehmer mit einer Verbesserung um 1 Stufe beim CEA und beim PSA

Erfolg an Tag 29	Studie 1		Studie 2	
	Mirvaso-Gel n = 127	Vehikel-Gel n = 128	Mirvaso-Gel n = 142	Vehikel-Gel n = 142
3 Stunden nach Anwendung	70,9 %	32,8 %	71,1 %	40,1 %
6 Stunden nach Anwendung	69,3 %	32,0 %	64,8 %	43,0 %
9 Stunden nach Anwendung	63,8 %	29,7 %	66,9 %	39,4 %
12 Stunden nach Anwendung	56,7 %	30,5 %	53,5 %	40,1 %
Tag 29 p-Wert	< 0,001	–	< 0,001	–

in Studie 2) und das Erreichen einer klinisch bedeutsamen Wirkung (Kombinierte Verbesserung um 1 Stufe bei CEA und PSA) an Tag 29 nachgewiesen (tertiärer Endpunkt, siehe Tabelle 4).

CEA und PSA wurden wie folgt definiert: CEA: Clinician Erythema Assessment (Beurteilung des Erythems durch den Arzt): 0 = reine Haut, ohne Anzeichen eines Erythems, 1 = fast rein, leichte Rötung, 2 = leichtes Erythem; deutliche Rötung, 3 = mittelschweres Erythem + ausgeprägte Rötung und 4 = schweres Erythem + feuerrote Rötung

PSA: Patient Self-Assessment (Eigenbeurteilung durch den Patienten): 0 = keine Rötung, 1 = sehr geringe Rötung, 2 = leichte Rötung, 3 = mittelschwere Rötung und 4 = starke Rötung

Siehe Tabellen 2 – 4

Bei Anwendung von Mirvaso für 29 Tage wurden keine klinisch relevanten Trends in Bezug auf Tachyphylaxie oder Rebound-Effekte (Verschlechterung des zugrundeliegenden Erythems nach Absetzen der Behandlung) beobachtet.

Die Ergebnisse einer offenen Langzeitstudie an 449 Patienten mit kontinuierlicher Behandlung bis zu einem Jahr bestätigten, dass die langfristige Anwendung von Mirvaso sicher und wirksam ist. Die täglichen Reduktionen der Erytheme im ersten Monat der Anwendung (gemessen auf der CEA bzw. PSA Skala) waren vergleichbar mit jenen, die in den kontrollierten Studien beobachtet wurden; und diese Reduktionen waren bis zu 12 Monaten ohne wahrnehmbaren Wirkungsverlust erreichbar. Die Gesamt-Häufigkeiten der Nebenwirkungen in dieser Studie sind in Tabelle 1 oben wiedergegeben, wobei diese in den ersten 29 Tagen der Anwendung am häufigsten auftreten. Keine der Nebenwirkungen nahm im Lauf der Zeit an Häufigkeit zu, und es gab keine Hinweise darauf, dass die Langzeitanwendung von Mirvaso ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines spezifischen Typs von Nebenwirkung beförderte.

Die gleichzeitige Anwendung von Mirvaso und anderen Arzneimitteln für die Behandlung entzündlicher Läsionen bei der Rosacea wurde nicht systematisch untersucht. Jedoch wurde in der offenen Langzeitstudie die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirvaso, wie oben beschrieben, nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Kosmetika oder anderen Arzneimitteln zur Behandlung der entzündlichen Läsionen der Rosacea (z. B. topisches Metronidazol, topische Azelainsäure sowie orale Tetracycline einschließlich niedrig dosiertes Doxycyclin) in der betroffenen Teilpopulation (131/449 Patienten wendeten gleichzeitig eine Rosazeamedikation an) beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mirvaso eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Rosacea gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, ATC-Code: D11AX21

Wirkmechanismus

Brimonidin ist ein hochselektiver α_2 -adrenerger Rezeptoragonist, der 1 000 Mal selektiver für den α_2 -adrenergen Rezeptor als für den α_1 -adrenergen Rezeptor ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die kutane Anwendung eines hochselektiven α_2 -adrenergen Rezeptoragonisten im Gesichtsbereich verringert das Erythem durch direkte kutane Vasokonstriktion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Mirvaso in der Behandlung des mittelschweren bis schweren fazialen Erythems bei der Rosacea wurde in zwei randomisierten, Vehikel-kontrollierten verblindeten klinischen Studien mit identischem Design nachgewiesen. Ein mittelschweres bis schweres Erythem wurde definiert als Stufe 3 oder höher sowohl auf der Clinician's Erythema Assessment (CEA) Skala wie auch auf der Patient Self-Assessment (PSA) Skala. An der Studie nahmen 553 randomisierte Patienten im Alter von 18 Jahren und älter teil, die für 4 Wochen täglich entweder mit Mirvaso oder dem Vehikel behandelt wurden. Davon beendeten 539 mehrheitlich kaukasischer Abstammung

im Alter zwischen 18 und 65 Jahren die 29-tägige Behandlung und es lagen von ihnen Daten vor, die in der Wirksamkeitsanalyse an Tag 29 berücksichtigt wurden.

Der primäre Endpunkt wurde als kombinierte Verbesserung ausgedrückt, d. h. Teilnehmer, deren Zustand sich um 2 Stufen sowohl gegenüber dem Baseline CEA Score als auch gegenüber dem Baseline PSA score an Tag 29 verbesserte. Die Ergebnisse aus beiden klinischen Studien zeigten, dass Mirvaso bei einmal täglicher Anwendung über 29 Tage signifikant wirksamer ($p < 0,001$) bei der Reduktion fazialer Erytheme bei der Rosacea war als das Vehikel-Gel (primärer Endpunkt, siehe Tabelle 2). Bei der Untergruppe der Patienten mit schwerem Erythem an Baseline Tag 1 (d. h. Patienten mit CEA bzw. PSA-Stufe über 4), die 26 % der randomisierten Patienten entsprach, waren die Ergebnisse des primären Endpunktes an Tag 29 vergleichbar mit denen, die in der Gesamtpopulation beobachtet wurden (siehe Tabelle 3); sie waren in beiden Studien statistisch signifikant ($p = 0,003$). Darüber hinaus wurde für die Gesamtpopulation für Mirvaso eine statistisch signifikante Überlegenheit ($p < 0,001$) gegenüber dem Träger-Gel in Bezug auf das schnelle Einsetzen einer klinisch bedeutsamen Wirkung (Kombinierte Verbesserung um 1 Stufe bei CEA und PSA) nach der ersten Anwendung nach 30 Minuten an Tag 1 (sekundärer Endpunkt 27,9 % vs. 6,9 % in Studie 1, 28,4 % gegenüber 4,8 %

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Die Absorption von Brimonidin aus Mirvaso wurde in einer klinischen Studie an 24 Erwachsenen mit facialem Erythem bei Rosazea untersucht. Alle Teilnehmer erhielten eine Ein-Tages-Dosis von 0,2% Brimonidin-Augentropfen ins Auge und danach eine tägliche kutane Anwendung von Mirvaso für 29 Tage (intra-individueller Vergleich der systemischen Exposition). An Tag 1 der Studie erhielten alle Teilnehmer alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 24 Stunden 1 Tropfen einer 0,2%igen Augentropfenlösung in jedes Auge (3 Dosen insgesamt).

Nach wiederholten kutanen Anwendungen von Mirvaso auf der Gesichtshaut wurde keine Akkumulation des Wirkstoffs im Plasma während der Behandlungsdauer beobachtet: die höchste gemittelte (\pm Standardabweichung) maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 24 Stunden (AUC_{0-24h}) betragen 46 ± 62 pg/ml und 417 ± 264 pg.hr/ml. Diese Werte sind deutlich (zweifach) niedriger als jene, die nach eintägiger okularer Verabreichung von 0,2%-Brimonidin-Augentropfen beobachtet wurden.

Verteilung

Die Proteinbindung von Brimonidin wurde nicht untersucht.

Biotransformation

Brimonidin wird weitgehend in der Leber metabolisiert.

Elimination

Der primäre Eliminationsweg von Brimonidin und dessen Metaboliten ist die Ausscheidung über den Harn.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Carbomer
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Phenoxyethanol
Glycerol
Titandioxid
Propylenglycol (E 1520)
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Unter 30 °C aufbewahren und nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[Tube mit 2 g]

Polyethylen (PE)/Copolymer/Aluminium (Al)/Copolymer/Polyethylen (PE) Polyfoil-Tuben mit einem Kopfstück aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) und kindergesichertem Verschluss aus Polyethylen (PE).

[Tube mit 10 g oder 30 g]

Polyethylen (PE)/Copolymer/Aluminium (Al)/Copolymer/Polyethylen (PE) Polyfoil-Tuben mit einem Kopfstück aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) und kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).

und

Polyethylen (PE)/Polyethylen (PE)/Copolymer/Aluminium (Al)/Polyethylen (PE)/Polyethylen hoher Dichte (PEHD) und linearem Polyethylen geringer Dichte (LLDPE) Polyfoil-Tuben mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).

[Pumpbehältnis mit 30 g]

Mehrdosenbehältnis mit gasfreiem Pumpsystem aus Polypropylen (PP)/thermoplastischem Polyolefin (TPO)/Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).

Packungsgrößen: 1 Tube mit 2 g, 10 g oder 30 g; 1 Mehrdosenbehältnis mit gasfreiem Pumpsystem mit 30 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Galderma International
Tour Europlaza,
20 avenue André Prothin – La Défense 4
La Défense Cedex 92927
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Polyethylen (PE)/Copolymer/Aluminium (Al)/Copolymer/Polyethylen (PE) Polyfoil-Tuben:
EU/1/13/904/004
EU/1/13/904/005
EU/1/13/904/006

Polyethylen (PE)/ Polyethylen (PE)/Copolymer/Aluminium (Al)/Polyethylen (PE)/Polyethylen hoher Dichte (PEHD) und linearem Polyethylen geringer Dichte (LLDPE) Polyfoil-Tuben:

EU/1/13/904/008

EU/1/13/904/009

Mehrdosenbehältnis mit gasfreiem Pumpsystem aus Polypropylen (PP)/thermoplastischem Polyolefin (TPO)/Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).

EU/1/13/904/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. Februar 2014

Datum der Verlängerung der Zulassung:

22. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

04.2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt