

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Anwendung

Dosierung

Solange das Gesichtserythem 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 Patientengruppen

Ältere 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 Mirtazapin) 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 verschlimmerter 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-Syndrom, Orthostasesyndrom, Thrombangiitis obliterans, 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 Möglichkeit 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 Rezeptoragonisten 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 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), 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 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	Selten	Bradykardie *
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Augenlidödem
Gefäßerkrankungen	Häufig	Flush, Blässe an der Applikationsstelle*
	Gelegentlich	Schwindelgefühl*
	Selten	Hypotonie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Mundtrockenheit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Erythem, Juckreiz, Rosazea, Brennen der Haut
	Gelegentlich	Akne, allergische Kontaktdermatitis, Kontaktdermatitis, Dermatitis, trockene Haut, Hautschmerzen, Hautbeschwerden, papulöser Ausschlag, Hautreizung, warme Haut, Gesichtsschwellung*, Urtikaria*
	Selten	Angioödem*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Hitzegefühl, kalte Extremitäten

* Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bradykardie und Hypotonie

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Bradykardie, Hypotonie (einschließlich Orthostasesyndrom) 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 verursachten.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, ATC-Code: D11AX21

Wirkmechanismus

Brimonidin ist ein hochselektiver alpha₂-adrenerger Rezeptoragonist, der 1 000-mal selektiver für den alpha₂-adrenergen Rezeptor als für den alpha₁-adrenergen Rezeptor ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die kutane Anwendung eines hochselektiven alpha₂-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 Rosazea 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 29tägige 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-PSAScore 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 Rosazea 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 % 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

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	-

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 Monate ohne wahrnehmbaren Wirkungsverlust erreichbar. Die Gesamthäufigkeiten der Nebenwirkungen in dieser Studie sind in Tabelle 1 oben wiedergegeben, wobei diese in den ersten 29 Tagen der Anwendung am häufigsten auftraten. 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 mit sich brachte.

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 Tetrazykline einschließlich niedrig dosiertem 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Brimonidin aus Mirvaso wurde in einer klinischen Studie an 24 Erwachsenen mit fazialem 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

Unter 30 °C aufbewahren und nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube mit 2 g

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

Tube mit 10 g oder 30 g

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

und

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

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

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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE
UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Laboratoires Galderma
Z.I. Montdésir
74540 Alby-sur-Chéran
Frankreich

und

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 19-23a
Pempelfort
Duesseldorf
North Rhine-Westphalia
40211
Germany

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirvaso 3 mg/g Gel
Brimonidin

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Gramm Gel enthält 3,3 mg Brimonidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Carbomer, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Phenoxyethanol, Glycerol, Titandioxid, Propylenglycol (E 1520), Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel
2 g
10 g
30 g

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schlucken.
Packungsbeilage beachten.
Nur zur Anwendung auf der Haut.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 30 °C aufbewahren und nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/904/004
EU/1/13/904/005
EU/1/13/904/006
EU/1/13/904/007
EU/1/13/904/008
EU/1/13/904/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Mirvaso

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

30 g TUBE/MEHRDOSENBEHÄLTNIS MIT GASFREIEM PUMPSYSTEM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirvaso 3 mg/g Gel
Brimonidin

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Gramm Gel enthält 3,3 mg Brimonidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Carbomer, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Phenoxyethanol, Glycerol, Titandioxid, Propylenglycol (E 1520), Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel
30 g

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schlucken.
Packungsbeilage beachten.
Nur zur Anwendung auf der Haut.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 30 °C aufbewahren und nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/904/006

EU/1/13/904/007

EU/1/13/904/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

10 g TUBE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Mirvaso 3 mg/g Gel
Brimonidin
Zur Anwendung auf der Haut.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schlucken.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 g

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Bestandteile: Carbomer, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Phenoxyethanol, Glycerol, Titandioxid, Propylenglycol (E 1520), Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

2 g TUBE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Mirvaso 3 mg/g gel
Brimonidin
Anwendung auf der Haut.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schlucken.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 g

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Mirvaso 3 mg/g Gel Brimonidin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Mirvaso und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Mirvaso beachten?
3. Wie ist Mirvaso anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mirvaso aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Mirvaso und wofür wird es angewendet?

Mirvaso enthält den Wirkstoff Brimonidin, der zu einer Gruppe von Wirkstoffen gehört, die als alpha-Agonisten bezeichnet wird.

Es wird bei erwachsenen Patienten mit Rosazea zur Behandlung der Rötung der Gesichtshaut verwendet.

Die Rötung des Gesichts wird bei Rosazea durch eine erhöhte Durchblutung der Gesichtshaut verursacht, die als Folge einer Erweiterung (Dilatation) der kleinen Blutgefäße der Haut auftritt.

Nach dem Auftragen verengt Mirvaso diese Blutgefäße wieder, was den übermäßigen Blutfluss und damit die Rötung vermindert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Mirvaso beachten?

Mirvaso darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Brimonidin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei Kindern unter 2 Jahren, da sie bei Wirkstoffen, die über die Haut resorbiert werden, ein größeres Risiko für Nebenwirkungen haben können.
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel gegen Depression oder gegen die Parkinson-Krankheit einnehmen. Dazu gehören sogenannte Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer (zum Beispiel Selegilin oder Moclobemid) oder trizyklische Antidepressiva (wie Imipramin) oder tetrazyklische Antidepressiva (wie Maprotilin, Mianserin oder Mirtazapin). Die Anwendung von Mirvaso bei Einnahme dieser Arzneimittel kann zu einem Abfall des Blutdrucks führen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Mirvaso anwenden, insbesondere wenn:

- Ihre Gesichtshaut gereizt ist oder offene Wunden aufweist.

- Sie Herz- oder Kreislaufprobleme haben.
- Sie an Depressionen, verminderter Blutversorgung des Gehirns oder des Herzens, Blutdruckabfall beim Aufstehen oder verminderter Durchblutung der Hände, Füße oder der Haut, oder Sjögren-Syndrom (eine chronische Erkrankung, bei der die natürliche Abwehr des Körpers – das Immunsystem - die Feuchtigkeit produzierenden Drüsen angreift) leiden.
- Sie Nieren- oder Leberprobleme haben oder hatten.
- Sie sich einer Laserbehandlung der Haut im Gesicht unterzogen haben oder unterziehen werden.

Es ist wichtig, die Behandlung mit einer kleinen Menge Gel zu beginnen, die Dosis dann schrittweise zu erhöhen, aber die maximale Dosis von 1 Gramm (etwa 5 erbsengroße Mengen) nicht zu überschreiten. Siehe auch die Anweisungen unter „Wie ist Mirvaso anzuwenden“.

Verwenden Sie Mirvaso nicht öfter als einmal täglich und überschreiten Sie nicht die maximale Tagesdosis von 1 Gramm (etwa 5 erbsengroße Mengen). Siehe auch Anweisungen unter „Wie ist Mirvaso anzuwenden“.

Verschlimmerung von Hautrötung, anfallsartig auftretende Rötungen oder brennendes Gefühl auf der Haut

Bei bis zu 1 von 6 Patienten kehrt die Hautrötung in stärkerer Ausprägung als ursprünglich beobachtet zurück. Eine solche Verschlimmerung der Hautrötung tritt in der Regel innerhalb der ersten 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Mirvaso auf. Im Allgemeinen bildet sich diese spontan nach Beenden der Behandlung zurück und sollte in den meisten Fällen schrittweise innerhalb weniger Tage nachlassen. Vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Mirvaso testen Sie Mirvaso auf einem kleinen Bereich im Gesicht an einem Tag, an dem Sie zu Hause bleiben. Wenn Sie keine Verschlimmerung der Hautrötung oder des brennenden Gefühls feststellen, führen Sie die übliche Behandlung fort (siehe Abschnitt 3.).

Im Falle einer verschlimmerten oder unerwarteten Hautrötung brechen Sie die Behandlung ab und konsultieren Sie Ihren Arzt.

Wenn etwas von dem vorher Gesagten auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, da dieses Arzneimittel möglicherweise nicht für Sie geeignet ist.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Altersgruppe nicht erwiesen sind. Das ist besonders bei Kindern im Alter unter 2 Jahren wichtig (siehe „Mirvaso darf nicht angewendet werden“).

Anwendung von Mirvaso zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, weil diese die Behandlung mit Mirvaso beeinflussen könnten oder Mirvaso die Wirkung dieser Arzneimittel beeinträchtigen könnte.

Wenden Sie Mirvaso nicht zusammen mit Selegilin, Moclobemid, Imipramin, Mianserin oder Maprotilin (Arzneimittel, die bei Depression oder bei Parkinson-Krankheit angewendet werden können) an, da dies zu einer Veränderung der Wirksamkeit von Mirvaso führen könnte oder die Möglichkeiten für Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall erhöhen könnte (siehe unter „Mirvaso darf nicht angewendet werden“).

Teilen Sie Ihrem Arzt auch mit, falls Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Arzneimittel zur Schmerzbehandlung oder zur Behandlung von Schlaf- oder Angststörungen
- Arzneimittel zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen (Chlorpromazin) oder zur Behandlung von Hyperaktivität (Methylphenidat) oder zur Behandlung von Bluthochdruck (Reserpin)
- Arzneimittel, die in derselben Weise wie Mirvaso wirken (andere alpha-Agonisten, z. B. Clonidin; sogenannte Alphablocker oder alpha-Antagonisten, z. B. Prazosin, Isoprenaline, die

- meist zur Behandlung von Bluthochdruck, langsamer Herzfrequenz oder Asthma angewendet werden)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin), die zur Behandlung von Herzproblemen eingesetzt werden
 - blutdrucksenkende Arzneimittel wie Betablocker oder Calciumkanalblocker (z. B. Propranolol, Amlodipin).

Wenn etwas davon auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Anwendung von Mirvaso zusammen mit Alkohol

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie regelmäßig Alkohol konsumieren, da dies Auswirkungen auf Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel haben könnte.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Mirvaso während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da seine Wirkungen auf das ungeborene Kind nicht bekannt sind. Mirvaso soll während der Stillzeit nicht angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übertritt.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mirvaso hat keinen feststellbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Mirvaso enthält 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.

3. Wie ist Mirvaso anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wichtig: Mirvaso ist für Erwachsene nur für die Anwendung auf der Gesichtshaut bestimmt. Wenden Sie das Arzneimittel nicht an anderen Stellen des Körpers an, besonders nicht an feuchten Körperoberflächen, z. B. den Augen, dem Mund, der Nase oder der Vagina. Nicht schlucken.

Bewahren Sie Mirvaso Gel für Kinder unzugänglich auf.

Wie ist Mirvaso anzuwenden

Es wird empfohlen, Mirvaso nur einmal pro Tag im Gesicht aufzutragen.

Beginnen Sie die Behandlung in der ersten Woche mit einer kleinen Menge Gel (eine erbsengroße Menge) laut Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals.

Wenn Ihre Symptome unverändert bleiben oder sich nur leicht verbessern, können Sie die Gelmenge schrittweise erhöhen. Tragen Sie nach Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals eine dünne Schicht Gel glatt und gleichmäßig auf. Es ist wichtig, die maximale Tagesdosis von 1 Gramm (5 erbsengroße Mengen aufgetragen auf das ganze Gesicht) nicht zu überschreiten.

Waschen Sie Ihre Hände sofort nach der Anwendung dieses Arzneimittels.

Wenn sich Ihre Symptome während der Behandlung mit Mirvaso verschlechtern (verstärkte Rötung oder Brennen), unterbrechen Sie die Behandlung und suchen Sie Ihren Arzt auf – siehe auch Abschnitt 2. unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Das Gel darf nicht auf die Augen, Augenlider, Lippen, den Mund und auf die Innenseite der Nase aufgetragen werden. Sollte Gel auf diese Stellen gelangen, waschen Sie sie sofort mit reichlich Wasser. Wenn Sie eine Verschlimmerung der Hautrötung oder des brennenden Gefühls bei sich feststellen, sollten Sie die Anwendung von Mirvaso beenden und Ihren Arzt konsultieren, falls erforderlich.

Tragen Sie unmittelbar vor der täglichen Anwendung von Mirvaso keine anderen Hautmittel oder Kosmetika auf die Haut auf. Wenden Sie diese Produkte erst an, nachdem Mirvaso abgetrocknet ist.

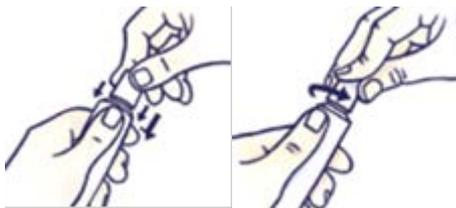
Achten Sie darauf, wenn Sie die Tube/das Pumpbehältnis das erste Mal öffnen, dass keine größere Menge Gel austritt als die, die Sie benötigen. Falls dies passiert, sollten Sie das überschüssige Gel entsorgen, damit keine größere als die empfohlene Dosis aufgetragen wird. Siehe Abschnitt „Wie ist Mirvaso anzuwenden“ weiter oben.

[EU/1/13/904/004-006, EU/1/13/904/008-009]

So öffnen Sie die Tube mit dem kindersicheren Verschluss

Beim Öffnen oder Schließen nicht drücken, um zu verhindern, dass das Arzneimittel unkontrolliert austritt.

Drücken Sie den Verschluss nach unten und drehen Sie diesen gegen den Uhrzeigersinn (nach links drehen). Ziehen Sie dann die Kappe ab.



So verschließen Sie die Tube mit dem kindersicheren Verschluss

Drücken Sie den Verschluss nach unten und drehen Sie diesen im Uhrzeigersinn (nach rechts drehen).



[EU/1/13/904/007]

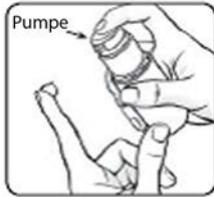
So öffnen Sie das Mehrdosenbehältnis mit gasfreiem Pumpsystem (Pumpbehältnis) mit dem kindergesichertem Verschluss

Drücken Sie den Verschluss nach unten und drehen Sie diesen gegen den Uhrzeigersinn (nach links drehen), bis der Verschluss abgenommen werden kann.

Hinweis: Sobald der Verschluss abgenommen ist, ist das Pumpbehältnis nicht mehr kindergesichert.



Vor dem ersten Gebrauch müssen Sie das Pumpbehältnis einsatzbereit machen, indem Sie die Pumpe mehrmals nach unten drücken, bis das Arzneimittel auf Ihre Fingerspitze abgegeben wird. Zur Applikation von Mirvaso Gel auf Ihr Gesicht geben Sie eine erbsengroße Menge von Mirvaso aus dem Pumpbehältnis auf Ihre Fingerspitze. Drücken Sie solange die Pumpe, bis Sie die Anzahl von erbsengroßen Mengen erhalten haben, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat (jedoch nicht mehr als 5 erbsengroße Mengen).



Um das Pumpbehältnis zu verschließen, setzen Sie den Verschluss zurück auf das Pumpbehältnis. Drücken Sie den Verschluss nach unten und drehen Sie diesen so weit es geht im Uhrzeigersinn (nach rechts drehen). Das Pumpbehältnis ist nun wieder kindergesichert.



Wenn Sie eine größere Menge von Mirvaso angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die tägliche Maximaldosis von 1 Gramm innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden anwenden, könnte dies zu Hautreizungen oder anderen Nebenwirkungen an der Anwendungsstelle führen. Wiederholte Anwendungen innerhalb von 24 Stunden könnten Nebenwirkungen, wie niedrigen Blutdruck, Benommenheit oder Schläfrigkeit, verursachen. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, der Sie über das weitere Vorgehen beraten wird.

Wenn jemand, insbesondere ein Kind, versehentlich Mirvaso verschluckt, kann dies zu schweren Nebenwirkungen führen, die eine Behandlung in einem Krankenhaus erfordern.

Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung oder begeben Sie sich sofort in die Notaufnahme eines Krankenhauses, wenn Sie, ein Kind oder eine andere Person versehentlich dieses Arzneimittel verschluckt haben und folgende Beschwerden auftreten: Schwindelgefühl aufgrund von niedrigem Blutdruck, Erbrechen, Müdigkeit oder Benommenheit, verlangsamter oder unregelmäßiger Herzschlag, kleine Pupillen (verengte Pupillen), erschwertes oder verlangsamtes Atmen, Schlappeheit, niedrige Körpertemperatur und Krämpfe (Anfälle). Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit zum Arzt, damit dieser weiß, was verschluckt wurde.

Wenn Sie die Anwendung von Mirvaso vergessen haben

Mirvaso wirkt einen Tag lang, beginnend mit dem ersten Tag der Behandlung. Wenn Sie eine tägliche Dosis vergessen haben, wird die Rötung Ihres Gesichts an diesem Tag nicht verringert. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben und setzen Sie Ihre Behandlung wie verordnet fort.

Wenn Sie die Anwendung von Mirvaso abbrechen

Wenn Sie die Anwendung vor dem Ende der vorgesehenen Behandlungsdauer abbrechen, kann Ihre Krankheit wieder das Ausmaß annehmen, das sie vor der Behandlung hatte. Setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung, bevor Sie die Behandlung abbrechen, damit Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls eine Ersatztherapie empfehlen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn bei Ihnen als gelegentliche Nebenwirkung schwere Hautreizungen oder Entzündungen, Hautausschlag, schmerzende Haut oder Hautbeschwerden, trockene Haut, Wärmegefühl der Haut, Kribbeln oder stechendes Gefühl der Haut, Schwellungen des Gesichts oder als häufige Nebenwirkung eine Verschlechterung der Rosazea auftreten, müssen Sie die Anwendung von Mirvaso beenden und Ihren Arzt aufsuchen, da diese Behandlung eventuell für Sie nicht geeignet ist. In einigen Fällen können sich die Symptome auf unbehandelte Bereiche ausweiten. Siehe auch Abschnitt 2. unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Wenn Sie eine Kontaktallergie (z. B. eine allergische Reaktion, Ausschlag, ungewöhnliche Nebenwirkungen) oder in seltenen Fällen ein Angioödem (eine schwerwiegende allergische Reaktion, üblicherweise im Zusammenhang mit Anschwellen von Gesicht, Mund und Zunge) entwickeln, müssen Sie die Anwendung von Mirvaso beenden und sofort Ihren Arzt aufsuchen.

Mirvaso kann auch die folgenden anderen Nebenwirkungen verursachen:

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Anfallsartig auftretende Rötungen der Haut
- übermäßiges Weißwerden (Blässe) der Haut am Auftragungsort des Gels
- Hautrötung, brennendes Gefühl auf der Haut oder Juckreiz

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Akne
- Mundtrockenheit
- Kältegefühl in den Händen und Füßen
- Hitzegefühl
- Kopfschmerzen
- Verstopfte Nase
- Schwellung des Augenlids
- Urtikaria (Nesselsucht)
- Schwindelgefühl

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Hypotonie (Blutdruck erniedrigt)
- Herzfrequenz erniedrigt (langsame Herzfrequenz, was als Bradykardie bezeichnet wird)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Mirvaso aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, auf der Tube und auf dem Pumpbehältnis nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Unter 30 °C aufbewahren und nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mirvaso enthält

- Der Wirkstoff ist: Brimonidin. Ein Gramm Gel enthält 3,3 mg Brimonidin, entsprechend 5 mg Brimonidintartrat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Carbomer, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Phenoxyethanol, Glycerol, Titandioxid, Propylenglycol (E 1520), Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser. Siehe Ende von Abschnitt 2. für Informationen über Methyl-4-hydroxybenzoat und Propylenglycol.

Wie Mirvaso aussieht und Inhalt der Packung

Mirvaso ist ein weißes bis hellgelbes, opakes Gel. Es ist in Tuben mit 2, 10 bzw. 30 g Gel oder in einem Mehrdosenbehältnis mit gasfreiem Pumpsystem mit 30 g Gel erhältlich.

Die Packung enthält 1 Tube oder 1 Pumpbehältnis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Laboratoires Galderma
Z.I. Montdésir
74540 Alby-sur-Chéran
Frankreich

oder

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 19a-23a
Pempelfort
Duesseldorf
North Rhine-Westphalia
40211
Germany

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Österreich

Galderma Austria GmbH
Tel: 0043 732 715 993
e-mail: austria@galderma.com

Italia

Galderma Italia S.p.A.
Tel: + 39 337 1176197
e-mail: vigilanza@galderma.com

België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg

Galderma Benelux BV
Tél/Tel: +31 183691919

Latvija

Tamro SIA, Latvia
Tel. +371 67067800

e-mail: Medical.benelux@galderma.com

България

PHOENIX PHARMA EOOD,
Bulgaria
Tel- +359 2 9658 100

Lietuva

Tamro UAB, Lithuania
Tel. +37047401099

Česká republika

Slovenská republika

4 LIFE PHARMA CZ, s.r.o.
Czech
Tel. +420 244 403 003

Magyarország

SOLDRA International Kft.
Tel.: +362 0 960 4294
e-mail: zajzon.gergely@soldra.com

Danmark

Norge

Ísland

Suomi/Finland

Sverige

Galderma Nordic AB
Tlf/Simi/Puh/Tel: + 46 18 444 0330
e-mail: nordic@galderma.com

Malta

Prohealth Limited
Tel. +356 23385000
e-mail: regulatory@prohealth.com.mt

Deutschland

Galderma Laboratorium GmbH
Tel: + 49 (0) 800 – 5888850
e-mail: patientenservice@galderma.com

Nederland

Galderma Benelux BV
Tel: + 31 183691919
e-mail: Medical.benelux@galderma.com

Eesti

Tamro Eesti OÜ, Estonia
Tel. +372 650 3600

Polska

Galderma Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 331 21 80
e-mail: info.poland@galderma.com

Ελλάδα

Κύπρος

Pharmassist Ltd
Τηλ: + 30 210 6560700
e-mail: safety@pharmassist.gr

Portugal

Laboratorios Galderma, SA – Sucursal em Portugal
Tel: + 351 21 315 19 40
e-mail: galderma.portugal@galderma.com

España

Laboratorios Galderma SA
Tel: + 34 902 02 75 95
e-mail: RegulatorySpain@galderma.com

România

Romastru Trading SRL
Tel: + 40 21 233 27 60
e-mail: office@romastru.ro

France

Hrvatska

Ireland

Slovenija

Galderma International
Tél: +33 08.00.00.99.38
e-mail: pharmacovigilance.france@galderma.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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