

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirvaso 3 mg/g gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram gel inneholder 3,3 mg brimonidin som tilsvarer 5 mg brimonidintartrat.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Ett gram gel inneholder 1 mg metylparahydroksybenzoat (E218) og 55 mg propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.

Hvit til lysegul, opak, vandig gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mirvaso er indisert til behandling av symptomatisk facialt erytem ved rosacea hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Påføres én gang i døgnet når som helst det passer for pasienten, så lenge facialt erytem er tilstede.

Den maksimale anbefalte daglige dosen er på 1 g gel, som tilsvarer fem små mengder på størrelse med en ert.

Behandlingen bør starte med en mindre mengde gel (mindre enn den maksimale) i minst én uke. Mengden gel kan deretter økes gradvis på grunnlag av toleranse og pasientrespons.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

Erfaring med bruk av Mirvaso hos pasienter over 65 år er begrenset (se også pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Mirvaso hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Mirvaso er kontraindisert hos barn under 2 år på grunn av alvorlig systemisk sikkerhetsrisiko (se pkt. 4.3). Sikkerhetsaspekter knyttet til systemisk absorpsjon av brimonidin er også påvist i aldersgruppen 2 til 12 år (se pkt. 4.9). Mirvaso bør ikke brukes til barn og ungdom i alderen 2 til 18 år.

Administrasjonsmåte

Kun til bruk på hud.

Mirvaso bør påføres jevnt i et tynt lag over hele ansiktet (panne, hake, nese og begge kinn), men unngå øynene, øyelokk, lepper, munn og neseslimhinnen. Mirvaso skal bare brukes i ansiktet.

Vask hendene straks etter påføring av dette legemidlet.

Mirvaso kan brukes i forbindelse med andre legemidler til bruk på hud til behandling av inflammatoriske lesjoner av rosacea og sammen med kosmetikk. Disse produktene bør ikke påføres umiddelbart før den daglige påføringen av Mirvaso, de kan kun brukes etter at påført Mirvaso har tørket.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Barn under 2 år.

Pasienter som får monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere, for eksempel selegilin og moklobemid) og pasienter på trisykliske (som imipramin) eller tetrasykliske (som maprotilin, mianserin og mirtazapin) antidepressiva som påvirker noradrenerg overføring.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mirvaso bør ikke påføres irritert hud (inkludert etter laserbehandling) eller åpne sår. Ved alvorlig irritasjon eller kontaktallergi, bør behandlingen med dette legemidlet seponeres.

Forverring av symptomer på rosacea er svært vanlig hos pasienter behandlet med Mirvaso. Samlet for alle kliniske studier opplevde 16 % av pasientene som fikk Mirvaso, en episode med forverring av symptomer. Behandlingen bør starte med en mindre mengde gel, og dosen bør økes gradvis på grunnlag av toleranse og respons på behandling (se pkt. 4.2).

Erytem og rødming

Effekten av Mirvaso topisk gel begynner å avta timer etter påføring. Det er rapportert om forverret tilbakevendende erytem og rødming hos enkelt pasienter sammenlignet med utgangsnivået. De fleste tilfellene ble observert innen to uker etter at behandlingen startet (se pkt. 4.8).

Starttidspunktet for rødming etter påføring av Mirvaso topisk gel varierer fra ca. 30 minutter til flere timer (se pkt. 4.8).

I de fleste av disse tilfellene ga erytemet og rødmingen seg etter at behandling med Mirvaso topisk gel ble avbrutt.

Dersom erytemet forverres, skal en slutte å bruke Mirvaso topisk gel. Symptomatiske tiltak som nedkjøling, NSAID (ikke-steroid antiinflammatoriske midler) og antihistaminer kan hjelpe med å lette symptomene.

Ved gjenopptatt behandling med Mirvaso topisk gel har det blitt rapportert om tilbakevendende forverret erytem og rødming. Før behandlingen gjenopptas, etter et midlertidig avbrudd på grunn av forverret erytem eller rødming, testes gelen på et lite område av ansiktet i minst én dag før det igjen brukes på hele ansiktet.

Det er viktig å informere pasienten om at hverken anbefalt maksimal dose (5 små mengder på størrelse med en ert) eller hyppighet av påføringen (én gang daglig) skal overskrides.

Mirvaso skal ikke påføres nær øynene.

Mirvaso er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Enhver økning i den daglige mengden anvendt over 5 små mengder på størrelse med en ert og/eller økt hyppighet av daglig bruk av legemidlet bør unngås, siden sikkerheten til høyere daglige doser eller gjentatt daglig påføring ikke har blitt undersøkt.

Samtidig bruk av andre systemiske alfaadrenerge reseptoragonister kan forsterke bivirkningene av denne legemiddelgruppen hos pasienter:

- med alvorlig eller ustabil eller ukontrollert kardiovaskulær sykdom;
- med depresjon, cerebral eller koronar insuffisiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotensjon, thromboangiittis obliterans, sklerodermi eller Sjøgrens syndrom.

Dette legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket), og propylenglykol som kan forårsake hudirritasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Mirvaso er kontraindisert hos pasienter som får monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere) og pasienter på trisykliske eller tetrasykliske antidepressiva som påvirker noradrenerg overføring (se pkt. 4.3).

Muligheten for en additiv eller forsterkende virkning sammen med midler som demper sentralnervesystemet (alkohol, barbiturater, opiat, beroligende midler eller anestetika) bør vurderes.

Ingen data er tilgjengelige om nivået av sirkulerende katekolaminer etter administrering av Mirvaso. Forsiktighet bør imidlertid utvises hos pasienter som tar stoffer som kan påvirke metabolismen og opptaket av sirkulerende aminer, for eksempel klorpromazin, metylfenidat, reserpin.

Forsiktighet tilrådes ved oppstart (eller endring av dosen) av et samtidig systemisk stoff (uansett legemiddelform) som kan interagere med alfaadrenerge reseptoragonister eller forstyrre deres aktivitetsnivå, dvs. agonister eller antagonister til adrenerge reseptorer som f.eks. isoprenalin, prazosin.

Brimonidin kan forårsake klinisk ubetydelig reduksjon i blodtrykket hos noen pasienter. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av legemidler som antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med brimonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av brimonidin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Mirvaso under graviditet.

Amming

Det er ukjent om brimonidin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Mirvaso skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Brimonidin viste ingen spesiell fare med hensyn til reproduksjon eller utvikling hos dyrearter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mirvaso har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er erytem, kløe, rødming og sviende følelse i huden, som forekommer hos 1,2 til 3,3 % av pasientene i kliniske studier. De er typisk av mild til moderat alvorlighetsgrad, og krever vanligvis ikke seponering av behandlingen. Ingen signifikant forskjell i sikkerhetsprofil ble observert mellom den eldre studiepopulasjonen og forsøkspersoner i alderen 18 til 65 år. Det har blitt rapportert om forverret erytem, rødming og sviende følelse i huden i perioden etter markedsføring (se pkt 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er klassifisert etter organklassesystem og frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data) og ble rapportert med Mirvaso i kliniske studier (se tabell 1).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Hjertesykdommer	Sjeldne	Bradykardi*
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hodepine, parestesi
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Øyelokksødem
Karsykdommer	Vanlige	Rødming, blekhet (pallor) på påføringsstedet*
	Mindre vanlige	Svimmelhet*
	Sjeldne	Hypotensjon*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Tett nese
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Munntørhet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Erytem, kløe, sviende følelse i huden
	Mindre vanlige	Akne, allergisk kontakteksem, kontakteksem, dermatitt, tørr hud, smerter i huden, ubehag i huden, papulært utslett, rosacea, hudirritasjon, varm hud, ansiktshevelser*, urtikaria*.
	Sjeldne	Angioødem*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Varmefølelse, kalde ekstremiteter

*Bivirkninger rapportert fra data etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bradykardi og hypotensjon

Tilfeller av bradykardi, hypotensjon (inkludert ortostatisk hypotensjon) og svimmelhet er rapportert etter markedsføring. Noen av disse krevde innleggelse på sykehus. Noen tilfeller omfattet påføring av Mirvaso etter laserprosedyrer (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Overdosering etter oral bruk av andre alfa₂-agonister er blitt rapportert å forårsake symptomer som hypotensjon, asteni, oppkast, sløvhet, sedasjon, bradykardi, arytmier, miose, apné, hypotoni, hypotermi, respirasjonshemming og krampeanfoll.

Behandling av en oral overdosering inkluderer støttende og symptomatisk behandling. Frie luftveier bør opprettholdes.

Det var ingen rapporterte tilfeller av overdosering etter bruk av Mirvaso på hud i det kliniske utviklingsprogrammet.

Pediatrik populasjon

Det er blitt meldt om alvorlige bivirkninger etter utilsiktet inntak av Mirvaso hos to små barn av en forsøksperson i en klinisk studie. Barna fikk symptomer som samsvarte med tidligere rapporterte overdoseringer med alfa₂-agonist hos små barn. Begge barna ble rapportert å være fullt restituert innen 24 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, Andre dermatologiske midler, ATC-kode: D11AX21

Virkningsmekanisme

Brimonidin er en meget selektiv alfa₂-adrenerg reseptoragonist som er 1000 ganger mer selektiv for alfa₂-adrenerg reseptor enn alfa₁-adrenerg reseptor.

Farmakodynamiske effekter

Bruk på hud i ansiktet av en meget selektiv alfa₂-adrenerg reseptoragonist reduserer erytem gjennom direkte vasokonstriksjon i huden.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Mirvaso i behandling av moderat til alvorlig facialet erytem ved rosacea har blitt demonstrert i to randomiserte, placebo-kontrollerte, blindede kliniske studier, som var identiske i design. Moderat til alvorlig erytem ble definert som grad 3 eller mer på både Clinician Erythema Assessment (CEA) skala og Patient Self-Assessment (PSA) skala. Studiene ble utført med 553 randomiserte forsøkspersoner i alderen 18 år og eldre som ble behandlet én gang daglig i fire uker med enten Mirvaso eller placebo. Av disse fullførte 539 29 dagers behandling og hadde tilgjengelige data for å bli inkludert i effektanalysen på dag 29, hvor majoriteten var kaukasiere mellom 18 og 65 år.

Det primære endepunktet ble uttrykt i form av komposittsuksess dvs. forsøkspersoner responderte med en 2-grads reduksjon i både baseline CEA-skår og baseline PSA-skår på dag 29. Resultatene fra de to kliniske studiene viste at Mirvaso var signifikant mer effektiv ($p < 0,001$) i reduksjon av facialet erytem ved rosacea enn placebo-gel ved bruk én gang daglig i 29 dager (primært endepunkt, se tabell 2). For subpopulasjonen av pasienter med alvorlig erytem ved baseline, dag 1 (dvs. forsøkspersoner med CEA eller PSA grad 4), som representerte 26 % av de randomiserte forsøkspersonene, tilsvarte resultatene for det primære endepunktet på dag 29 resultatene observert i populasjonen generelt (se tabell 3) og statistisk signifikant for begge studier kombinert ($p = 0,003$). I tillegg viste Mirvaso statistisk signifikant overlegenhet ($p < 0,001$) over placebogel med hensyn til hurtig initiell inntreden av en klinisk relevant effekt (1-grads komposittsuksess for CEA og PSA) etter den første påføringen etter 30 minutter på dag 1 (sekundært endepunkt 27,9 % mot 6,9 % for studie 1, 28,4 % mot 4,8 % for studie 2), og til det ble påvist en klinisk relevant effekt (1-grads komposittsuksess for CEA og PSA) på dag 29 (tertiært endepunkt, se tabell 4).

CEA og PSA ble definert som følger:

CEA: Clinician Erythema Assessment: 0=Klar hud uten tegn til erytem, 1=Nesten klar, svak rødhet, 2=Lett erytem, avgrenset rødhet, 3=Moderat erytem + markert rødhet og 4=Alvorlig erytem + flammende rødhet

PSA: Patient Self-Assessment: 0=Ingen rødhet, 1=Meget lett rødhet, 2=Lett rødhet, 3=Moderat rødhet og 4=Alvorlig rødhet

Tabell 2: Andelen av pasienter med en 2-grads forbedring i både CEA og PSA

Suksess dag 29	Studie 1		Studie 2	
	Mirvaso gel (n=127)	Placebo-gel (n=128)	Mirvaso gel (n=142)	Placebo-gel (n=142)
3 timer etter påføring	31,5 %	10,9 %	25,4 %	9,2 %
6 timer etter påføring	30,7 %	9,4 %	25,4 %	9,2 %
9 timer etter påføring	26,0 %	10,2 %	17,6 %	10,6 %
12 timer etter påføring	22,8 %	8,6 %	21,1 %	9,9 %
Dag 29 p-verdi	<0,001	-	<0,001	-

Table 3: Andel av pasienter med alvorlig erytem ved baseline, dag 1 (CEA eller PSA grad 4) med 2-grads forbedring i både CEA og PSA

Suksess dag 29	Studie 1 + Studie 2	
	Mirvaso gel (n=79)	Placebo-gel (n=63)
3 timer etter påføring	22,8 %	9,5 %
6 timer etter påføring	26,6 %	7,9 %
9 timer etter påføring	20,3 %	11,1 %
12 timer etter påføring	21,5 %	4,8 %
Dag 29 p-verdi	0,003	-

Tabell 4: Andelen av pasienter med en 1-grads forbedring i både CEA og PSA

Suksess dag 29	Studie 1		Studie 2	
	Mirvaso gel (n=127)	Placebo-gel (n=128)	Mirvaso gel (n=142)	Placebo-gel (n=142)
3 timer etter påføring	70,9 %	32,8 %	71,1 %	40,1 %
6 timer etter påføring	69,3 %	32,0 %	64,8 %	43,0 %
9 timer etter påføring	63,8 %	29,7 %	66,9 %	39,4 %
12 timer etter påføring	56,7 %	30,5 %	53,5 %	40,1 %
Dag 29 p-verdi	<0,001	-	<0,001	-

Det ble ikke observert noen klinisk relevante tendenser til takyfylaksi eller rebound-effekter (forverring av baseline erytem etter avsluttet behandling) ved bruk av Mirvaso i 29 dager.

Resultatene fra en åpen langtidsstudie med 449 pasienter, med kontinuerlig behandling i inntil ett år, bekreftet at kronisk bruk av Mirvaso er sikkert og effektivt. Daglig reduksjon i erytem den første måneden med bruk (målt med CEA- og PSA-skalaene) tilsvarte det som ble observert i de kontrollerte studiene, og slik reduksjon kunne oppnås i inntil 12 måneder uten tilsynelatende tap av effekt over tid. Total bivirkningsfrekvens i denne studien gjenspeiles i tabell 1 over, med høyeste forekomst de første 29 dagene med bruk. Ingen bivirkninger økte i frekvens over tid, og det var ingen holddepunkter for at langtidsbruk av Mirvaso medførte en økt risiko for forekomst av spesifikke bivirkningstyper.

Samtidig bruk av Mirvaso og andre legemidler til behandling av betente lesjoner av rosacea har ikke blitt undersøkt systematisk. I den åpne langtidsstudien ble imidlertid effekt og sikkerhet av Mirvaso, som beskrevet ovenfor, ikke påvirket av samtidig bruk av kosmetikk eller andre legemidler (f.eks. metronidazol og azelainsyre til bruk på hud og orale tetrasykliner, inkludert lavdose doksosyklin) til behandling av betente lesjoner av rosacea i den aktuelle delpopulasjonen (131/449 pasienter i studien brukte samtidige legemidler mot rosacea).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Mirvaso i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved rosacea (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon av brimonidin fra Mirvaso ble evaluert i en klinisk studie med 24 voksne forsøkspersoner med faciale erytem ved rosacea. Alle forsøkspersonene fikk en 1-dags okulær administrasjon av en 0,2 % øyedråpeoppløsning av brimonidin etterfulgt av påføring av Mirvaso på huden én gang daglig i 29 dager (intra-individuell sammenligning av systemisk eksponering). På dag 1 i studien fikk alle forsøkspersonene 1 dråpe 0,2 % øyedråpeoppløsning i hvert øye hver 8 time i en 24-timers periode (3 doser totalt).

Etter gjentatt påføring av Mirvaso på ansiktshuden, ble det i hele behandlingsperioden ikke observert noen akkumulering av legemidlet i plasma: høyeste gjennomsnittlige (\pm standardavvik) maksimale plasmakonsentrasjon (C_{max}) og arealet under konsentrasjonstidskurven fra 0 til 24 timer (AUC_{0-24hr}) var henholdsvis 46 ± 62 pg/ml og 417 ± 264 pg.t/ml. Disse nivåene er betydelig lavere (2 ganger) enn det som ble observert etter 1 dags okulær administrasjon av en 0,2 % øyedråpeoppløsning med brimonidin.

Distribusjon

Proteinbindingen av brimonidin er ikke undersøkt.

Biotransformasjon

Brimonidin metaboliseres hovedsakelig i leveren.

Eliminasjon

Urinskillelsen er den viktigste eliminasjonsveien for brimonidin og dets metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Karbomer
Metylparahydroksibenzoat (E218)
Fenoksyetanol
Glyserol
Titandioksid
Propylenglykol
Natriumhydroksid
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Skal ikke fryses

6.5 Emballasje (type og innhold)

[Tube]

[2 g]

Polyetylen (PE)/Aluminium (Al)/ Polyetylen (PE) laminerte plasttuber med hoveddel av høytetthetspolyetylen (HDPE) og lukkeanordning av polypropylen (PP).

[10 g; 30 g]

Polyetylen (PE)/Aluminium (Al)/ Polyetylen (PE) laminerte plasttuber med hoveddel av høytetthetspolyetylen (HDPE) og barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).

Eller

[2 g]

Polyetylen (PE)/Kopolymer/Aluminium (Al)/Kopolymer/Polyetylen (PE) polyfolietuber med hoveddel av høytetthetspolyetylen (HDPE) og barnesikret lukkeanordning av polyetylen (PE)

[10 g; 30 g]

Polyetylen (PE)/Kopolymer/Aluminium (Al)/Kopolymer/Polyetylen (PE) polyfolietuber med hoveddel av høytetthetspolyetylen (HDPE) og barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).

[Pumpe – 30 g]

Flerdosebeholder med pumpe uten ventiler med barnesikret lukkeanordning.

Polypropylen (PP) / termoplastisk polyolefin (TPO) / høytetthetspolyetylen (HDPE) og barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).

Pakningsstørrelser: 1 tube à 2 g, 10 g eller 30 g, 1 pumpe à 30 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Polyetylen (PE)/Aluminium (Al)/ Polyetylen (PE) laminerte plasttuber:

EU/1/13/904/001

EU/1/13/904/002

EU/1/13/904/003

Polyetylen (PE)/Kopolymer/Aluminium (Al)/Kopolymer/Polyetylen (PE) polyfolietuber:

EU/1/13/904/004

EU/1/13/904/005

EU/1/13/904/006

Polypropylen (PP) / termoplastisk polyolefin (TPO) / høytetthetspolyetylen (HDPE) og barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).

EU/1/13/904/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

og

Galderma Laboratorium GmbH
Georg-Glock-Str. 8
D-40474 Düsseldorf
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt med mulighet for fornyelse.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett gram gel inneholder 3,3 mg brimonidin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Karbomer, metylparahydroksybenzoat (E218), fenoksyetanol, glyserol, titandioksid, propylenglykol, natriumhydroksid, rensert vann. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
2 g
10 g
30 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Må ikke svelges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/904/001
EU/1/13/904/002
EU/1/13/904/003
EU/1/13/904/004
EU/1/13/904/005
EU/1/13/904/006
EU/1/13/904/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Mirvaso

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

30 g TUBE / FLERDOSEBEHOLDER MED PUMPE UTEN VENTILERING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett gram gel inneholder 3,3 mg brimonidin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Karbomer, metylparahydroksybenzoat (E218), fenoksyetanol, glyserol, titandioksid, propylenglykol, natriumhydroksid, rensert vann. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
30 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Må ikke svelges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/904/003

EU/1/13/904/006

EU/1/13/904/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

10 g TUBE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidin
Til bruk på huden

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Må ikke svelges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 g

6. ANNET

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Hjelpestoffer: Karbomer, metylparahydroksybenzoat (E218), fenoksyetanol, glyserol, titandioksid, propylenglykol, natriumhydroksid, rensset vann.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

2 g TUBE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidin
Til bruk på huden

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Må ikke svelges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 g

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Mirvaso 3 mg/g gel brimonidin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Mirvaso er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mirvaso
3. Hvordan du bruker Mirvaso
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mirvaso
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Mirvaso er og hva det brukes mot

Mirvaso inneholder stoffet brimonidin som hører til en gruppe legemidler som ofte kalles "alfa-agonister".

Det smøres på ansiktshuden for å behandle rødhet på grunn av rosacea hos voksne pasienter.

Rødhet i ansiktet på grunn av rosacea er forårsaket av stor blodgjennomstrømning i ansiktshuden, som er en følge av utvidelse (dilatasjon) av de små blodårene i huden.

Når det påføres, virker Mirvaso ved å gjøre blodårene trangere igjen, hvilket reduserer blodgjennomstrømningen og rødheten.

2. Hva du må vite før du bruker Mirvaso

Bruk ikke Mirvaso:

- dersom du er allergisk overfor brimonidin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- til barn under 2 år som kan ha større risiko for bivirkninger fra legemidler som tas opp gjennom huden.
- dersom du bruker visse legemidler som brukes mot depresjon eller Parkinsons sykdom, inkludert: såkalte monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere, for eksempel selegilin og moklobemid), trisykliske antidepressiva (som imipramin) eller tetrasykliske antidepressiva (som maprotilin, mianserin og mirtazapin).
- Bruk av Mirvaso samtidig med disse legemidlene kan føre til blodtrykksfall.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Mirvaso:

- dersom huden i ansiktet ditt er irritert eller har åpne sår.
- dersom du har problemer med hjertet eller sirkulasjonen.

- dersom du lider av depresjon, nedsatt blodtilførsel til hjernen eller hjertet, fall i blodtrykket når du reiser deg, nedsatt blodtilførsel til hender, føtter eller hud eller Sjögrens syndrom (en kronisk sykdom hvor kroppens naturlige forsvar – immunsystemet –angriper fuktproduserende kjertler).
- dersom du har nyre- eller leverproblemer eller har hatt dette tidligere.
- dersom du har hatt, eller planlegger å ha, en laserprosedyre på huden.

Det er viktig å starte behandlingen med en liten mengde gel, øke dosen gradvis og ikke overskride den maksimale dosen (se "Hvordan du bruker Mirvaso").

Ikke bruk Mirvaso mer enn én gang daglig, og ikke overskrid den maksimale daglige dosen på 1 g (omtrent 5 små mengder på størrelse med en ert). Se også instruksjonene under "Hvordan du bruker Mirvaso".

Forverring av rødhet i huden, rødming eller sviende følelse i huden:

Opptil 1 av 6 pasienter opplever at rødheten i huden vender tilbake verre enn den var i utgangspunktet. Slik forverring av rødhet inntreffer vanligvis innen de to første ukene etter behandling med Mirvaso. Vanligvis vil det gå over av seg selv etter at behandlingen er avsluttet. Virkningen vil gradvis forsvinne i løpet av noen få dager i de fleste tilfellene. Før du starter behandling med Mirvaso igjen, test produktet på en liten del av ansiktet på en dag du kan være hjemme. Hvis du ikke opplever forverret rødhet eller svie, kan du fortsette med normal behandling (se pkt. 3).

Ved forverring eller uventet rødhet må du avslutte behandlingen og ta kontakt med lege.

Rådfør deg med lege dersom noe av det ovennevnte gjelder deg, da det er mulig at dette legemidlet ikke passer for deg.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for denne aldersgruppen. Dette er spesielt viktig for barn under 2 år (se "Bruk ikke Mirvaso").

Andre legemidler og Mirvaso

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, fordi disse legemidlene kan påvirke behandlingen med Mirvaso eller Mirvaso kan påvirke behandlingen med disse legemidlene.

Ta ikke Mirvaso sammen med selegilin, moklobemid, imipramin, mianserin eller maprotilin, som er legemidler som brukes ved depresjon eller Parkinsons sykdom, da dette kan føre til endret effekt av Mirvaso eller kan øke sjansen for bivirkninger som blodtrykksfall (se under "Bruk ikke Mirvaso")

Informert også legen din hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- legemidler som brukes til behandling av smerter, søvnforstyrrelser eller angstlidelser.
- legemidler som brukes ved behandling av psykiatriske lidelser (klorpromazin) eller som brukes ved hyperaktivitet (metylfenidat) eller som brukes ved høyt blodtrykk (reserpin).
- legemidler som virker på samme kroppsmekanisme som Mirvaso (andre alfa-agonister, for eksempel klonidin; såkalte alfablokkere eller alfa-antagonister, for eksempel prazosin, isoprenalin som oftest brukes til behandling av høyt blodtrykk, lav puls eller astma).
- hjerteglykosider (for eksempel digoksin) som brukes til behandling av hjerteproblemer.
- blodtrykkssenkende legemidler som beta-blokkere og kalsiumblokkere (f.eks. propranolol, amlodipin).

Rådfør deg med lege dersom noe av det ovennevnte gjelder deg eller du er usikker.

Inntak av Mirvaso sammen med alkohol

Informert legen dersom du bruker alkohol regelmessig, fordi det vil kunne påvirke behandlingen med dette legemidlet.

Graviditet og amming

Det anbefales ikke å bruke Mirvaso under graviditet. Dette er fordi dets virkning på det ufødte barnet er ukjent. Du skal ikke bruke dette legemidlet under amming.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Mirvaso har ingen signifikant påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Mirvaso inneholder:

- **Metylparahydroksibenzoat** som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).
- **Propylenglykol** som kan forårsake hudirritasjon.

3. Hvordan du bruker Mirvaso

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Viktig: Mirvaso er beregnet til voksne og kun på bruk på ansiktshuden. Ikke bruk dette legemidlet på andre deler av kroppen, spesielt ikke på fuktige kroppsoverflater, f.eks. øynene, munnen, nesen eller skjeden.

Må ikke svelges.

Oppbevar Mirvaso gel utilgjengelig for barn.

Hvordan du bruker Mirvaso

Det anbefales at Mirvaso smøres på ansiktet kun én gang om dagen.

Den første uken starter du behandlingen med en liten mengde gel slik legen eller sykepleieren har forklart.

Hvis symptomene forblir de samme eller bare blir litegrann bedre, kan du gradvis øke mengden gel. Smør jevnt utover i et tynt lag slik legen eller sykepleieren har anvist. Det er viktig at du ikke overskrider den maksimale dosen på 1 g (5 små mengder på størrelse med en ert) for hele ansiktet.

Hvis symptomene blir verre under behandlingen med Mirvaso (økt rødhet eller svie), stanser du behandlingen og bestiller time hos legen – se også advarsler og forsiktighetsregler.

Du må unngå øynene, øyelokk, lepper, munn og innsiden av nesen. Får du gel på noen av disse områdene, skal du vaske dem straks med store mengder vann. Hvis du opplever at rødheten eller svien forverrer seg, skal du slutte å bruke Mirvaso og ta kontakt med lege ved behov.

Ikke påfør andre hudlegemidler eller kosmetikk like før den daglige påføringen av Mirvaso.

Vent med å påføre andre produkter til påført Mirvaso har tørket.

Vask hendene straks etter påføring av dette legemidlet.

Vær forsiktig så du ikke trykker ut en større mengde gel enn du trenger, første gangen du åpner tuben/pumpen. Hvis det likevel skjer, bør du kaste den overflødig mengden gel, slik at du ikke bruker mer enn den anbefalte dosen. Se avsnittet "Hvordan du bruker Mirvaso" ovenfor.

[EU/1/13/904/001-003]

Slik åpner du tuben med barnesikret hette:

For å unngå søl, ikke klem på tuben når du åpner eller lukker den.

Trykk ned hetten og drei mot klokken (vri en kvart omdreining mot venstre). Trekk så hetten av.



Slik lukker du tuben med barnesikret hette:

Rett inn sporene på hetten og tuben. Trykk ned hetten og drei med klokken (vri en kvart omdreining mot høyre).

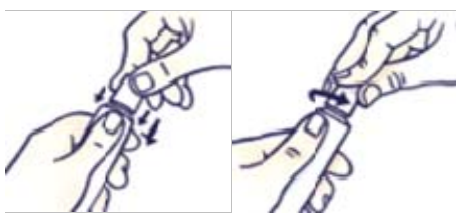


[EU/1/13/904/004-006]

Slik åpner du tuben med barnesikret hette:

For å unngå søl, ikke klem på tuben når du åpner eller lukker den.

Trykk ned hetten og drei mot klokken (vri mot venstre). Trekk så hetten av.



Slik lukker du tuben med barnesikret hette:

Trykk ned hetten og drei med klokken (vri mot høyre).



[EU/1/13/904/007]

Slik åpner du pumpen med barnesikret hette

Trykk ned på hetten og vri mot klokken (vri mot venstre) til hetten kan fjernes.

Merk: Når hetten er fjernet, er pumpen ikke barnesikret.



Før første gangs bruk klargjør du pumpen ved å trykke ned flere ganger til legemidlet kommer ut på fingertuppen din.

Når du skal ha Mirvaso-gel i ansiktet, tar du en ertstor mengde Mirvaso fra pumpen på fingertuppen din.



Når du skal lukke pumpen, setter du hetten på pumpen igjen. Trykk ned og vri hetten mot høyre (med klokken) til den stopper. Pumpen er nå barnesikret igjen.



Dersom du tar for mye av Mirvaso

Dersom du bruker mer enn den maksimale daglige dosen i løpet av 24 timer vil det kunne føre til hudirritasjon eller andre bivirkninger på påføringsstedet. Gjentatte doser innenfor samme 24-timers periode kan føre til bivirkninger, som lavt blodtrykk, døsighet eller søvnighet.

Kontakt legen din som kan gi deg råd om hva du bør gjøre.

Hvis noen, spesielt et barn, ved et uhell svelger Mirvaso, kan de få alvorlige bivirkninger, og må behandles på sykehus.

Kontakt legen din umiddelbart eller dra straks til legevakten hvis du, et barn eller noen andre svelger dette legemidlet og får noen av disse symptomene: svimmelhet grunnet lavt blodtrykk, oppkast, tretthet eller døsighet, langsommere eller uregelmessige hjerteslag, små pupiller (sammentrukne pupiller), pustevansker eller langsom pust, slapphet, lav kroppstemperatur og kramper (anfall). Husk å ta med deg medisinpakningen så legen vet hva som ble svelget.

Dersom du har glemt å bruke Mirvaso

Mirvaso virker på daglig basis, helt fra første behandlingsdag. Hvis du glemmer en daglig dose, vil rødheten ikke bli redusert den dagen. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Mirvaso

Kontakt legen din før du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du får alvorlig irritasjon eller kontaktallergi (f.eks. en allergisk reaksjon, utslett), mindre vanlige bivirkninger, skal du slutte å bruke Mirvaso og kontakte lege. I noen tilfeller kan symptomene strekke seg utenfor det behandlede området.

Mirvaso kan også forårsake følgende andre bivirkninger:

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Rødming
- Blekhet i huden (sterk hvithet i huden) der gelen påføres
- rødhet i huden, sviende følelse i huden eller kløe

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- akne (kviser)
- munntørrhet
- kuldefølelse i hender og føtter
- varmfølelse
- hodepine
- tett nese
- hudutslett, smerter eller ubehag i huden, hudirritasjon eller -betennelse, tørr hud, varmfølelse i huden, prikking eller følelse av at armer eller ben "sovner"
- hovne øyelokk
- høvent ansikt
- urtikaria
- forverret rosacea
- svimmelhet

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- angioødem (en alvorlig allergisk reaksjon, vanligvis med hevelser i ansiktet, i munnen eller av tungen). Stopp behandlingen om dette skulle inntreffe
- hypotensjon (nedsatt blodtrykk)
- lavere puls (lav puls, kalt bradykardi)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mirvaso

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, tuben og pumpen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Mirvaso

- Virkestoff er brimonidin. Ett gram gel inneholder 3,3 mg brimonidin som tilsvarer 5 mg brimonidintartrat.
- Andre innholdsstoffer er karbomer, metylparahydroksybenzoat (E218), fenoksyetanol, glyserol, titandioksid, propylenglykol, natriumhydroksid, renset vann. Se slutten av avsnitt 2 for informasjon om metylparahydroksybenzoat og propylenglykol.

Hvordan Mirvaso ser ut og innholdet i pakningen.

Mirvaso er en hvit til lysegul, ugjennomsiktig gel. Den leveres i tuber med 2, 10 eller 30 gram gel, eller i et pumpesystem uten ventilering med 30 g gel.

Pakningstørrelsen er 1 tube eller 1 pumpe.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

og

Galderma Laboratorium GmbH
Georg-Glock-Str. 8
D-40474 Düsseldorf
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Österreich

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

Italia

Galderma Italia S.p.A.
Tel: + 39 039 63 4691

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Galderma Benelux BV
Tél/Tel: +31 183691919
e-mail: info.be@galderma.com

Latvija

H. Abbe Pharma GmbH
Tel: +371/67/103205
e-mail: birojs.habbe@apollo.lv

България

Елана Фарм ООД
София, ул. "Плачковица" 9, ет.3
Тел.: + 359 2 962 15 26
e-mail: office@elanapharm.com

Lietuva

H. Abbe Pharma GmbH atstovybė
Tel: +370/52/711710
e-mail: info@abbepharm.lt

Česká republika

Slovenská republika

Galderma-Spirig Česká a Slovenská republika a.s.
Tel: +421 2 49 10 90 10
e-mail: czsk@galderma.com

Magyarország

Ewopharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 200 4650
e-mail: info@ewopharma.hu

Danmark

Norge

Ísland

Suomi/Finland

Sverige

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

Malta

Prohealth Limited
Tel. +356 21461851, +356 21460164
e-mail: info@prohealth.com

Deutschland

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

Eesti

H. Abbe Pharma GmbH
Tel: + 372/6/460980
e-mail: info@habbepharma.ee

Ελλάδα**Κύπρος**

Galderma Ελλάς A.E.
Τηλ: + 30 210 8104190
e-mail: galderma.hellas@galderma.com

España

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

France

Galderma International
Tél: +33 (0)8 20 20 45 46
e-mail: pharmacovigilance.france@galderma.com

Hrvatska

Medical Intertrade d.o.o.
T: +385 1 333 6036
e-mail: registracije@medical-intertrade.hr

Nederland

Galderma Benelux BV
Tel: + 31 183691919
e-mail: info.nl@galderma.com

Polska

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

Portugal

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

România

NEOLA PHARMA
Tel: + 40 21 233 17 81
e-mail: office@neolapharma.ro

Slovenija

Medical Intertrade d.o.o.
T: +386 1 2529 113
F: +386 1 2529 114
e-mail: info@medical-intertrade.si

United Kingdom**Ireland**

Galderma (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0) 1923 208950

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert XX/XXXX

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for brimonidin (bare sentralt autorisert produkt) har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Bradykardi er svært plausibel som en systemisk alfa-2-adrenerg virkning av Mirvaso dersom det absorberes systemisk i tilstrekkelige mengder. Det har til sammen blitt rapportert om 6 tilfeller med bradykardirelaterte termer, og selv om det i noen tilfeller fantes konfunderende faktorer, anses det foreliggende materialet for å indikere en sammenheng mellom Mirvaso og bradykardi, særlig når det påføres betent hud. Dette støttes av den tidligere oppdagelsen av hypotensjon som bivirkning, da det kan forventes at alfa-2-adrenerg stimulering kan forårsake begge virkninger. PRAC har derfor vurdert det slik at man bør oppdatere pkt. 4.8 i preparatomtalen ved å legge til bivirkningen "bradykardi" med hyppigheten "sjelden".

Svimmelhet er et vanlig symptom ved bivirkningen "hypotensjon", som allerede er oppført. Det har i alt kommet inn 37 rapporter etter markedsføring som omfatter den anbefalte termen svimmelhet, og av de totalt 18 tilfeller drøftet i denne periodiske sikkerhetsoppdateringen under "hemodynamisk virkning" som indikasjoner på en alfa-2-adrenerg virkning av brimonidin, omfattet 9 tilfeller en svimmelhetshendelse. PRAC anser det foreliggende materialet for å indikere en årsakssammenheng mellom brimonidingel og svimmelhet, og PRAC har derfor vurdert det slik at man bør oppdatere pkt. 4.8 i preparatomtalen ved å legge til bivirkningen "svimmelhet" med hyppigheten "mindre vanlig".

Av de totalt 18 tilfeller drøftet av innehaveren av markedsføringstillatelsen som indikasjoner på en alfa-2-adrenerg virkning av brimonidin, skjedde 6 i etterkant av at Mirvaso hadde blitt påført kort tid etter laserbehandling, og 1 tilfelle av bradykardi var knyttet til påføring på solbrent hud. Det er biologisk plausibelt at økt systemisk absorpsjon via betent hud kan øke risikoen for systemiske hemodynamiske virkninger. Selv om en sammenheng ikke kan fastslås med sikkerhet, indikerer det tilgjengelige materialet en sammenheng mellom nylig laserbehandling og forekomst av hemodynamiske bivirkninger ved påføring av Mirvaso. PRAC har derfor vurdert det slik at man bør oppdatere pkt. 4.4 i preparatomtalen ved å legge til en advarsel om risikoen for hemodynamiske virkninger etter laserbehandling.

Tatt i betraktning opplysningene som har blitt lagt frem i den reviderte periodiske sikkerhetsvurderingen, har PRAC funnet at det foreligger grunnlag for å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder brimonidin.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for brimonidin (bare sentralt autorisert produkt) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder brimonidin (bare sentralt autorisert produkt) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).