

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirvaso 3 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram gel innehåller 3,3 mg brimonidin, vilket motsvarar 5 mg brimonidintartrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Ett gram gel innehåller 1 mg metylparahydroxibensoat (E218) och 55 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.

Vit till ljusgul ogenomskinlig vattenbaserad gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mirvaso är avsett för symptomatisk behandling av erytem i ansiktet vid rosacea hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Appliceras en gång per dygn, vid en tidpunkt som passar patienten, så länge erytemet i ansiktet kvarstår.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen är en totalvikt på 1 g gel, vilket motsvarar cirka fem ärtstora klickar.

Behandlingen ska startas med en mindre mängd gel (mindre än den högsta dosen) under minst en vecka. Mängden gel kan därefter gradvis ökas beroende på tolerabilitet och behandlingssvar.

Särskild population

Äldre patienter

Erfarenhet av användning av Mirvaso hos patienter över 65 år är begränsad (se även avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Mirvaso för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Mirvaso är kontraindicerat för barn under 2 år på grund av allvarlig systemisk säkerhetsrisk (se avsnitt 4.3). Säkerhetsrisker relaterade till systemisk absorption av brimonidin har också identifierats i åldersgrupperna 2 till 12 års ålder (se avsnitt 4.9). Mirvaso ska inte användas av barn eller ungdomar i åldrarna 2 till 18 år.

Administreringsätt

Endast för kutan användning.

Mirvaso ska appliceras jämnt och med lika fördelning i ett tunt lager över hela ansiktet (panna, haka, näsa och båda kinder). Undvik ögon, ögonlock, läppar, mun och slemhinnan inne i näsan. Mirvaso ska endast appliceras i ansiktet.

Tvätta händerna omedelbart efter applicering av läkemedlet.

Mirvaso kan användas tillsammans med andra hudläkemedel för behandling av inflammatoriska lesioner av rosacea och med kosmetika. Dessa produkter ska inte appliceras omedelbart före den dagliga appliceringen av Mirvaso. De kan användas endast när applicerat Mirvaso har torkat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Barn under 2 år.

Patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare, till exempel selegilin eller moklobemid) och patienter som behandlas med tricykliska (såsom imipramin) eller tetracykliska (såsom maprotilin, mianserin eller mirtazapin) antidepressiva läkemedel som påverkar noradrenerg transmission.

4.4 Varningar och försiktighet

Mirvaso får inte appliceras på irriterad hud (inklusive efter laserbehandling) eller öppna sår. I fall av svår irritation eller kontaktallergi ska behandlingen med läkemedlet avbrytas.

Försämring av rosaceasyntom är mycket vanligt hos patienter som behandlas med Mirvaso. I alla kliniska studier upplevde 16 % av patienter som fick Mirvaso en episod av förvärrade symtom. Behandlingen ska startas med en liten mängd gel och dosen ska gradvis ökas beroende på tolerabilitet och behandlingssvar (se avsnitt 4.2).

Erytem och Flushing

Effekten av Mirvaso topikal gel börjar minska några timmar efter appliceringen. Det har rapporterats att erytem och flushing återkommit hos vissa patienter i svårare form jämfört med innan behandling påbörjades. De flesta av dessa fall observerades inom de två första veckorna efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.8).

Hur lång tid efter applicering det dröjde innan flushing uppstod varierade från omkring 30 minuter till flera timmar (se avsnitt 4.8).

I de flesta fall försvann erytem och flushing när behandlingen avbröts.

Om erytemet förvärras ska behandlingen med Mirvaso topikal gel avbrytas. Symtomatiska åtgärder som nedkylning, NSAID och antihistaminer kan hjälpa till att lindra symtomen.

Recidiv av förvärrat erytem och flushing har rapporterats efter återinsatt administrering av Mirvaso topikal gel. Innan behandlingen återupptas efter ett tillfälligt avbrott på grund av förvärrat erytem eller flushing ska en testapplicering utföras på ett litet område i ansiktet under minst en dag innan man fortsätter applicera gelen i hela ansiktet.

Det är viktigt att informera patienten om att inte överskrida den rekommenderade högsta dosen (5 ärtstora klickar) eller appliceringsfrekvensen (en gång per dag).

Mirvaso får inte appliceras i närheten av ögonen.

Mirvaso har inte studerats på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Ökning av den dagliga applicerade mängden så att den överskrider 5 ärtstora klickar och/eller ökning av frekvensen av daglig applicering av läkemedlet ska undvikas, eftersom det inte har gjorts någon bedömning av säkerheten vid högre dagliga doser eller upprepad daglig applicering.

Samtidig användning av andra systemiska alfa-adrenerga receptoragonister kan förstärka biverkningarna av denna klass av läkemedel hos patienter:

- med svår, instabil eller obehandlad hjärt-kärlsjukdom;
- med depression, cerebral- eller hjärtinsufficiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotension, thrombangiitis obliterans, skleroderma eller Sjögrens syndrom.

Läkemedlet innehåller metylparahydroxibensoat (E218) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda) och propylenglykol som kan ge hudirritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Mirvaso är kontraindicerat till patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och patienter som behandlas med tricykliska eller tetracykliska antidepressiva läkemedel som påverkar noradrenerg transmission (se avsnitt 4.3).

Risken för en additiv eller potentiell effekt tillsammans med medel som hämmar centrala nervsystemet (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika) bör beaktas.

Inga data finns tillgängliga om nivån av cirkulerande katekolaminer efter administrering av Mirvaso. Försiktighet bör dock iaktas till patienter som tar substanser som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer, t.ex. klorpromazin, metylfenidat och reserpin.

Försiktighet bör iaktas vid insättning (eller vid dosändring) av en samtidig systemisk substans som kan interagera med alfa-adrenerga receptoragonister (oavsett läkemedelsform) eller påverka effekten av sådana medel, dvs. agonister eller antagonister till adrenerga receptorer (t.ex. isoprenalin och prazosin).

Brimonidin kan ge upphov till kliniskt insignifikanta blodtryckssänkningar hos vissa patienter. Försiktighet är därför tillrådligt vid samtidig användning av läkemedel såsom blodtryckssänkande medel och/eller hjärtglykosider tillsammans med brimonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av brimonidin i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Mirvaso under graviditet.

Amning

Det är okänt om brimonidin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Mirvaso ska inte användas under amning.

Fertilitet

Brimonidin uppvisade inga särskilda risker för reproduktion eller utveckling hos djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mirvaso har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är erytem, klåda, rodnad och brännande känsla i huden, av vilka alla uppkom hos 1,2 till 3,3 % av patienterna i kliniska studier. De är vanligtvis av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad, och kräver vanligtvis inte utsättande av behandlingen. Inga betydelsefulla skillnader i säkerhetsprofilen observerades mellan patienter i den äldre populationen och patienter i åldern 18 till 65 år. Förvärrat erytem, flushing och brännande känsla i huden har rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna klassificeras enligt organsystem och frekvens, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) och rapporterades i samband med Mirvaso i kliniska studier (se tabell 1).

Tabell 1 – Biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Hjärtat	Sällsynta	Bradykardi*
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk och parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Ögonlocksödem
Blodkärll	Vanliga	Flushing, blekhet vid appliceringsstället*
	Mindre vanliga	Yrsel*
	Sällsynta	Hypotension*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Nästappa
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Erytem, klåda, brännande känsla i huden
	Mindre vanliga	Akne, allergisk kontaktdermatit, kontaktdermatit, dermatit, torr hud, smärta i huden, obehag i huden, papulösa utslag, rosacea, hudirritation, varm hud, svullet ansikte*, urtikaria*.
	Sällsynta	Angioödem*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Värmekänsla, perifer kyla

* Biverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Bradykardi och hypotension

Fall av bradykardi, hypotension (inklusive ortostatisk hypotension) och yrsel har rapporterats efter godkännande för försäljning, varav vissa har krävt sjukhusvård. Vissa fall involverade applicering av Mirvaso efter laserbehandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Överdoser efter oral användning av andra alfa₂-agonister har rapporterats ge symtom såsom hypotension, asteni, kräkning, letargi, sedation, bradykardi, arytmier, mios, apné, muskulär hypotoni, hypotermi, andningsdepression och krampfall.

Behandling av en oral överdos innefattar understödande åtgärder och symptomatisk behandling; öppna luftvägar ska upprätthållas.

Inga fall av överdosering efter kutan användning av Mirvaso rapporterades under kliniska utvecklingsprogrammet.

Pediatrik population

Allvarliga biverkningar har rapporterats efter oavsiktligt intag av Mirvaso av två små barn till en patient i en klinisk studie. Barnen fick symtom som var i överensstämmelse med tidigare rapporterade orala överdoseringar med alfa₂-agonister hos små barn. Båda barnen rapporterades vara helt återställda inom 24 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AX21

Verkningsmekanism

Brimonidin är en höggradigt selektiv alfa₂-adrenerg receptoragonist som är 1000 gånger mer selektiv för den alfa₂-adrenerga receptorn än för den alfa₁-adrenerga receptorn.

Farmakodynamisk effekt

Kutan applicering i ansiktet av en höggradigt selektiv alfa₂-adrenerg receptoragonist reducerar erytem genom direkt kutan vasokonstriktion.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Mirvaso i behandlingen av måttlig till svår erytem i ansiktet vid rosacea har påvisats i två randomiserade, placebokontrollerade blindade kliniska studier som var identiska i design. Moderat till svår erytem definierades som grad 3 eller större både i bedömningsskalan Clinician Erythema Assessment (CEA) och Patient Self-Assessment (PSA). Studierna utfördes på 553 randomiserade försökspersoner i åldern 18 år och äldre som behandlades en gång dagligen i 4 veckor med antingen Mirvaso eller placebo. Av dessa avslutade 539 försökspersoner, där de flesta var kaukasier mellan 18 och 65 år, 29 dagars behandling och hade tillgänglig data för att ingå i effektanalysen vid dag 29.

Det primära effektmåttet uttrycktes i termer av sammansatt framgång, d.v.s. patienter som på dag 29 svarade med en 2-gradig reduktion i baslinjen på både CEA- och PSA-skalan. Resultaten från de två kliniska studierna visade att Mirvaso var signifikant mer effektiv ($p < 0,001$) när det gällde att reducera erytem i ansiktet vid rosacea än placebogel när det applicerades en gång dagligen i 29 dagar (primär effektmått, se tabell 2). För populationens undergrupp av patienter med svår erytem vid baslinjen dag 1 (d.v.s. patienter med CEA- eller PSA-grad 4) vilka representerade 26 % av de randomiserade försökspersonerna, var resultaten på det primära effektmåttet på dag 29 liknade de resultat som observerades i den totala populationen (se tabell 3) och var statistiskt signifikant för båda studierna tillsammans ($p = 0,003$). Dessutom, för den totala populationen, uppvisade Mirvaso statistisk signifikant överlägsenhet ($p < 0,001$) över placebogel när det gällde snabbt initialt insättande av en kliniskt relevant effekt (1-gradig sammansatt framgång för CEA och PSA) efter den första appliceringen vid 30 minuter på dag 1 (sekundär effektmått 27,9 % vs. 6,9 % för studie 1, 28,4 % vs. 4,8 % för studie 2), och till dess det blev påvisat en kliniskt relevant effekt (1-gradig sammansatt framgång för CEA och PSA) på dag 29 (tertiär effektmått, se tabell 4).

CEA och PSA definierades enligt nedan:

CEA: Clinician Erythema Assessment: 0=Klar hud utan tecken på erytem, 1=Nästan klar; viss rodnad, 2=Lindrig erytem; tydlig rodnad, 3=Måttlig erytem + markant rodnad och 4=Svår erytem + kraftig rodnad

PSA: Patient Self-Assessment: 0=Ingen rodnad; 1=Mycket lindrig rodnad; 2=Lindrig rodnad, 3=Måttlig rodnad och 4=Kraftig rodnad

Tabell 2: Procentandel försökspersoner med en 2-gradig förbättring i både CEA och PSA

Framgång dag 29	Studie 1		Studie 2	
	Mirvaso gel n=127	Placebogel n=128	Mirvaso gel n=142	Placebogel n=142
3 timmar efter applicering	31,5 %	10,9 %	25,4 %	9,2 %
6 timmar efter applicering	30,7 %	9,4 %	25,4 %	9,2 %
9 timmar efter applicering	26,0 %	10,2 %	17,6 %	10,6 %
12 timmar efter applicering	22,8 %	8,6 %	21,1 %	9,9 %
P-värde dag 29	< 0,001	-	< 0,001	-

Tabell 3: Procentandel försökspersoner med svår erytem vid baslinje dag 1 (CEA- eller PSA-grad 4) med 2-gradig förbättring både i CEA och PSA

Framgång dag 29	Studie 1 + Studie 2	
	Mirvaso gel n=127	Placebogel n=142
3 timmar efter applicering	22,8 %	9,5 %
6 timmar efter applicering	26,6 %	7,9 %
9 timmar efter applicering	20,3 %	11,1 %
12 timmar efter applicering	21,5 %	4,8 %
P-värde dag 29	0,003	-

Tabell 4: Procentandel försökspersoner med en 1-gradig förbättring i både CEA och PSA

Framgång dag 29	Studie 1		Studie 2	
	Mirvaso gel n=127	Placebogel n=128	Mirvaso gel n=142	Placebogel n=142
3 timmar efter applicering	70,9 %	32,8 %	71,1 %	40,1 %
6 timmar efter applicering	69,3 %	32,0 %	64,8 %	43,0 %
9 timmar efter applicering	63,8 %	29,7 %	66,9 %	39,4 %
12 timmar efter applicering	56,7 %	30,5 %	53,5 %	40,1 %
P-värde dag 29	< 0,001	-	< 0,001	-

Inga kliniskt relevanta trender observerades med hänsyn till takyfylaxi eller rebound-effekter (förvärrat baslinjeerytem efter avslutad behandling) vid användning av Mirvaso i 29 dagar.

Resultaten från en långvarig öppen studie med 449 patienter, med kontinuerlig behandling i upp till ett år, bekräftade att kontinuerlig användning av Mirvaso är säker och effektiv. Daglig reduktion av erytem under den första månaden av användning (mätt med CEA- och PSA-skolor) var liknande de som observerats i de kontrollerade studierna, och dessa reduktioner kunde uppnås i upp till 12 månader utan någon synbar förlorad effekt över tid. De övergripande frekvenserna av biverkningar i den här studien reflekteras ovan i tabell 1, med de som är högst förekommande i de första 29 dagarna av användning. Inga biverkningar ökade i frekvens över tid, och det förekom inga bevis för att långtidsanvändning av

Mirvaso orskade en ökad risk för förekomst av någon specifik biverkningstyp.

Samtidig användning av Mirvaso med andra läkemedel för behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea har inte utretts systematiskt. Däremot, i den långvariga öppna studien som beskrivs ovan, påverkades inte effekten och säkerheten för Mirvaso av samtidig användning av kosmetika eller andra läkemedel (t.ex topikal metronidazol, topikal azelainsyra och orala tetracykliner, inkluderande lågdos doxycyclin) för behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea i den berörda subgruppen (131/449 patienter i studien använde samtidigt läkemedel mot rosacea).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Mirvaso för alla grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av rosacea (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av brimonidin från Mirvaso utvärderades i en klinisk studie med 24 vuxna försökspersoner med erytem i ansiktet vid rosacea. Alla försökspersoner fick en 1-dags okulär administrering av en 0,2 % ögondroppslösning av brimonidin följt av en kutan applicering av Mirvaso en gång dagligen i 29 dagar (intra-individuell jämförelse av systemisk exponering). På dag 1 av studien fick alla försökspersoner 1 droppe 0,2 % ögondroppslösning i varje öga, var 8:e timme över en 24-timmars period (3 doser totalt).

Det sågs ingen läkemedelsackumulering i plasma efter upprepad kutan applicering av Mirvaso på huden i ansiktet: högsta genomsnittliga (\pm standardavvikelse) maximal plasmakoncentration (C_{max}) och arean under kurvan för koncentration-tid från 0 till 24 timmar ($AUC_{0-24\text{ hr}}$) var 46 ± 62 pg/ml respektive 417 ± 264 pg.timme/ml. Dessa nivåer är signifikant lägre (2-faldig) än de som observerades efter 1-dags okulär administrering av en 0,2 % ögondroppslösning av brimonidin.

Distribution

Proteinbindningen för brimonidin har inte studerats.

Metabolism

Brimonidin metaboliseras huvudsakligen i levern.

Eliminering

Brimonidin och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karbomer
Metylparahydroxibensoat (E218)
Fenoxietanol
Glycerol
Titandioxid
Propylenglykol
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Tub]

[2 g]

Laminerade plasttuber av polyetylen (PE)/aluminium (Al)/polyetylen (PE) med topp av polyetylen med hög densitet (HDPE) och förslutning av polypropylen (PP).

[10 g, 30 g]

Laminerade plasttuber av polyetylen (PE)/aluminium (Al)/polyetylen (PE) med topp av polyetylen med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropylen (PP).

Eller

[2 g]

Polyfoiltuber av polyetylen (PE)/sampolymer/aluminium (Al)/sampolymer/polyetylen (PE) med topp av polyetylen med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polyetylen (PE).

[10 g, 30 g]

Polyfoiltuber av polyetylen (PE)/sampolymer/aluminium (Al)/sampolymer/polyetylen (PE) med topp av polyetylen med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropylen (PP).

[Pump – 30 g]

Flerdosbehållare med icke ventilerad pump och barnskyddande förslutning.
Polypropylen (PP)/termoplastisk polyolefin (TPO)/polyetylen med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning i polypropylen (PP).

Förpackningsstorlekar: 1 tub med 2 g, 10 g eller 30 g; 1 pump med 30 g.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laminerade plasttuber av polyetylen (PE)/aluminium (Al)/polyetylen (PE):

EU/1/13/904/001

EU/1/13/904/002

EU/1/13/904/003

Polyfoil-tuber av polyetylen (PE)/sampolymer/aluminium (Al)/sampolymer/polyetylen (PE):

EU/1/13/904/004

EU/1/13/904/005

EU/1/13/904/006

Polypropen (PP)/termoplastisk polyolefin (TPO)/polyetylen med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning i polypropen.

EU/1/13/904/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 februari 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

och

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel. Recept kan förnyas.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Ett gram gel innehåller 3,3 mg brimonidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Karbomer, metylparahydroxibensoat (E218), fenoxietanol, glycerol, titandioxid, propylenglykol, natriumhydroxid, renat vatten. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Gel
2 g
10 g
30 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.
Används endast på huden.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Mirvaso

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

30 G TUB/FLERDOSBEHÅLLARE MED ICKE VENTILERAD PUMP

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Ett gram gel innehåller 3,3 mg brimonidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Karbomer, metylparahydroxibensoat (E218), fenoxietanol, glycerol, titandioxid, propylenglykol, natriumhydroxid, renat vatten. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Gel
30 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.
Används endast på huden.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/904/003

EU/1/13/904/006

EU/1/13/904/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

10 G TUB

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidin
Används på huden.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får ej sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 g

6. ÖVRIGT

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Hjälpämnen: Karbomer, metylparahydroxibensoat (E218), fenoxietanol, glycerol, titandioxid, propylenglykol, natriumhydroxid, renat vatten.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

2 G TUB

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidin
Används på huden.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får ej sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 g

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Mirvaso 3 mg/g gel brimonidin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Mirvaso är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Mirvaso
3. Hur du använder Mirvaso
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mirvaso ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mirvaso är och vad det används för

Mirvaso innehåller den aktiva substansen brimonidin som tillhör en grupp läkemedel som brukar benämnas "alfa-agonister".

Mirvaso används på huden i ansiktet för behandling av rodnad på grund av rosacea hos vuxna patienter.

Rodnad i ansiktet på grund av rosacea orsakas av kraftigt blodflöde i huden i ansiktet, vilket beror på förstoring (utvidgning) av de små blodkärlen i huden.

När Mirvaso används verkar den genom att dra ihop dessa blodkärl igen, vilket minskar det överflödiga blodflödet och rodnaden.

2. Vad du behöver veta innan du använder Mirvaso

Använd inte Mirvaso:

- om du är allergisk mot brimonidin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- till barn under 2 år, som kan löpa större risk för biverkningar från de läkemedel som absorberas via huden.
- om du tar vissa läkemedel som används vid depression eller Parkinsons sjukdom inklusive så kallade monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare, t.ex. selegilin, eller moklobemid), tricykliska antidepressiva medel (som t.ex. imipramin) eller tetracykliska antidepressiva medel (som t.ex. maprotilin, mianserin eller mirtazapin).
- Användning av Mirvaso när du tar dessa läkemedel kan leda till att blodtrycket sänks.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Mirvaso om:

- huden i ditt ansikte är irriterad eller har öppna sår.
- du har problem med hjärtat eller cirkulationen.
- du har en depression, nedsatt blodflöde till hjärnan eller hjärtat, blodtryckssänkning vid stående, nedsatt blodflöde i händer, fötter eller hud, eller Sjögrens syndrom (en kronisk sjukdom där kroppens naturliga försvar - immunsystemet - angriper körtlarna som producerar fukt).
- du har eller har tidigare haft problem med njurar eller lever.
- du har genomgått eller planerar att genomgå en laserbehandling av huden.

Det är viktigt att starta behandlingen med en liten mängd gel, öka dosen gradvis och inte överskrida den högsta dosen (se ”Hur du använder Mirvaso”).

Applicera inte Mirvaso mer än en gång om dagen och överskrid inte den högsta dagliga dosen på 1 g (cirka 5 ärtstora klickar). Se även anvisningarna i ”Hur du använder Mirvaso”.

Förvärrad hudrodnad, plötslig värmekänsla ofta med rodnad i huden (flushing) eller en brännande känsla i huden:

Upp till 1 av 6 patienter upplever att deras rodnad är värre när den återkommer jämfört med före behandlingen. Detta inträffar oftast under de två första behandlingsveckorna och försvinner vanligen om behandlingen avbryts, i de flesta fall inom några dagar. Innan du återupptar behandlingen med Mirvaso topikal gel ska du testa den på ett litet område i ansiktet under en dag då du har möjlighet att stanna hemma. Om du inte upplever en försämring av rodnaden eller den brännande känslan kan du fortsätta med den vanliga behandlingen (se avsnitt 3).

Om du upplever en förvärrad rodnad eller om en oväntad rodnad uppstår ska du avsluta behandlingen och kontakta läkare.

Rådgör med din läkare om något av ovanstående gäller dig, eftersom detta läkemedel kanske inte är lämpligt för dig.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år eftersom säkerheten och effekten inte har fastställts för denna åldersgrupp. Detta är särskilt viktigt när det gäller barn under 2 år (se ”Använd inte Mirvaso”).

Andra läkemedel och Mirvaso

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, eftersom dessa läkemedel kan påverka behandlingen med Mirvaso, eller Mirvaso kan påverka behandlingen med dessa läkemedel.

Använd inte Mirvaso med selegilin, moklobemid, imipramin, mianserin eller maprotilin, vilka är läkemedel som kan användas för depression eller Parkinsons sjukdom, eftersom detta kan leda till förändringar i Mirvasos verkningsgrad eller kan öka riskerna för biverkningar såsom blodtrycksfall (se under ”Använd inte Mirvaso”).

Tala även om för läkaren om du tar något av nedanstående läkemedel:

- läkemedel som används för att behandla smärta, sömnstörningar eller ångeststörningar
- läkemedel som används för att behandla psykiska störningar (klorpromazin), som används för hyperaktivitet (metylfenidat) eller som används för högt blodtryck (reserpin).
- läkemedel som verkar på samma sätt i kroppen som Mirvaso (andra alfa-agonister, t.ex. klonidin; så kallade alfa-blockerare eller alfa-antagonister, t.ex. prazosin, isoprenalin, vilka oftast används för att behandla högt blodtryck, långsam hjärtrytm eller astma).
- hjärtglykosider (t.ex. digoxin) som används för att behandla hjärtproblem.
- blodtryckssänkande läkemedel som t.ex. betablockerare eller kalciumkanalsblockerare (t.ex. propranolol, amlodipin).

Tala med din läkare om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker.

Mirvaso med alkohol

Tala om för läkaren om du dricker alkohol regelbundet eftersom det kan påverka behandlingen med detta läkemedel.

Graviditet och amning

Användning av Mirvaso rekommenderas inte under graviditet. Det beror på att dess effekter på ditt ofödda barn är okända. Du ska inte använda detta läkemedel under amning.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Mirvaso har ingen betydande effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Mirvaso innehåller:

- **metylparahydroxibensoat** vilket kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).
- **propylenglykol** som kan ge hudirritation.

3. Hur du använder Mirvaso

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonalen om du är osäker.

Viktigt: Mirvaso är endast avsett för vuxna och endast för användning på huden i ansiktet. Använd inte detta läkemedel på andra delar av kroppen, speciellt fuktiga kroppsytor t.ex ögonen, munnen, näsan eller slidan.

Får inte sväljas.

Förvara Mirvaso gel utom räckhåll för barn.

Hur du använder Mirvaso

Mirvaso rekommenderas att användas på ansiktet en gång per dag.

Starta behandlingen med en liten mängd gel under den första veckan, på det sätt som läkare eller sjuksköterska har visat dig.

Om dina symtom kvarstår eller endast förbättras något kan du efter den första veckan gradvis öka mängden av gel. Sprid ut den slätt och jämnt i ett mycket tunt lager på det sätt som läkare eller sjuksköterska visat dig. Det är viktigt att du inte tar mer än den högsta dagliga dosen på 1 g (5 ärtstora klickar applicerade på hela ansiktet).

Om dina symtom förvärras under behandlingen med Mirvaso (ökad rodnad eller brännande känsla) ska du avbryta behandlingen och kontakta läkare – se också ”Varningar och försiktighet”.

Du måste undvika ögon, ögonlock, läppar, mun och insidan av näsan. Om gelen hamnar på något av dessa områden ska du omedelbart tvätta bort den rikligt med vatten. Om du upplever en förvärrad rodnad eller brännande känsla ska du sluta använda Mirvaso och kontakta läkare vid behov.

Applicera inte några andra hudläkemedel eller kosmetika omedelbart före den dagliga appliceringen av Mirvaso. Du bör använda sådana produkter endast efter att applicerat Mirvaso har torkat. Tvätta händerna omedelbart efter appliceringen av detta läkemedel.

Var uppmärksam när du öppnar tuben/pumpen för första gången så att du inte spiller mer gel än nödvändigt. Om detta inträffar ska du kasta överskottet av gel så att du inte applicerar mer än den rekommenderade dosen. Se stycket ”Hur du använder Mirvaso” ovan.

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

Så här öppnar du tuben med barnskyddande lock:

För att undvika spill ska du inte klämma på tuben medan du öppnar eller stänger den. Tryck locket nedåt och vrid moturs (vrid ett kvarts varv åt vänster). Dra sedan av locket.



Så här stänger du tuben med barnskyddande lock:

Passa in skårorna på lock och tub med varandra. Tryck nedåt och vrid medurs (vrid ett kvarts varv åt höger).



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

Så här öppnar du tuben med barnskyddande lock:

För att undvika spill ska du inte klämma på tuben medan du öppnar eller stänger den. Tryck locket nedåt och vrid moturs (vrid åt vänster). Dra sedan av locket.



Så här stänger du tuben med barnskyddande lock:

Tryck nedåt och vrid medurs (vrid åt höger).

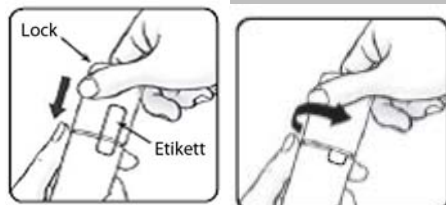


[EU/1/13/904/007]

Så här öppnar du pumpen med barnskyddande lock

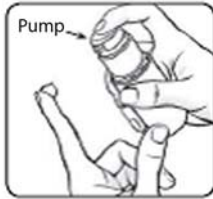
Tryck locket nedåt och vrid moturs (vrid åt vänster) tills locket kan tas bort.

Obs! När locket tas av är pumpen inte barnskyddande längre.



Före första användning ska pumpen fyllas genom att trycka ned flera gånger tills läkemedlet pumpas ut på din fingertopp.

När du ska applicera Mirvaso i ansiktet pumpar du ut en ärtstor mängd Mirvaso från pumpen på din fingertopp.



Stäng pumpen genom att sätta tillbaka locket på pumpen. Tryck ned och vrid locket åt höger (medurs) tills det tar stopp. Pumpen är nu barnskyddande igen.



Om du har använt för stor mängd av Mirvaso

Om du använder mer än den högsta dagliga dosen inom en period på 24 timmar kan det leda till hudirritation eller andra biverkningar på appliceringsstället. Upprepade doser inom samma 24-timmarsperiod kan leda till biverkningar t.ex. lågt blodtryck, dåsighet eller trötthet. Kontakta din läkare som ger dig råd om vad du ska göra.

Om någon, särskilt ett barn, av misstag sväljer Mirvaso, kan det orsaka allvarliga biverkningar som måste behandlas på sjukhus.

Kontakta läkare omedelbart eller uppsök genast en akutmottagning om du, ett barn, eller någon annan sväljer detta läkemedel och får något av dessa symtom: känner yrsel från lågt blodtryck, kräkningar, trötthet eller dåsighet, försvagade eller oregelbundna hjärtslag, smala pupiller (pupillsammandragning), svårigheter att andas eller långsam andning, slapphet, låg kroppstemperatur och kramper (anfall). Ta med läkemedelsförpackningen så att läkaren tydligt kan se vad personen har svält.

Om du har glömt att använda Mirvaso

Mirvaso verkar på daglig basis, med början den första behandlingsdagen. Om du missar en daglig dos kommer rodnaden därför inte att minska den dagen. Använd inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Mirvaso

Kontakta din läkare innan du avslutar din behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får en svår irritation eller kontaktallergi (t.ex. en allergisk reaktion, utslag), ovanliga biverkningar ska du sluta att använda Mirvaso och uppsöka läkare. I vissa fall kan symtomen sträcka sig utanför hudområdet som behandlas.

Mirvaso kan även orsaka följande andra biverkningar:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- plötslig värmekänsla ofta med rodnad i huden (flushing)
- påtaglig blekhet där gelen appliceras
- rodnad i huden, brännande känsla i huden eller klåda

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- akne
- muntorrhet
- känsla av kyla i händer och fötter
- värmekänsla
- huvudvärk
- nästäppa
- hudutslag, smärta eller obehag i huden, irritation eller inflammation i huden, torr hud, värmekänsla i huden, stickningar eller myrkrypningar
- svullna ögonlock
- svullet ansikte
- nässelfeber
- förvärrad rosacea
- yrsel

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- angioödem (en allvarlig allergisk reaktion, oftast med svullnad av ansiktet, munnen eller tungan). Avbryt behandlingen om detta inträffar
- sänkt blodtryck
- minskad hjärtfrekvens (långsam hjärtrytm som benämns bradykardi).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i **bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mirvaso ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, tuben och pumpen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Får ej frysas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är brimonidin. Ett gram gel innehåller 3,3 mg brimonidin, vilket motsvarar 5 mg brimonidintartrat.
- Övriga innehållsämnen är karbomer, metylparahydroxibensoat (E218), fenoxietanol, glycerol, titandioxid, propylenglykol, natriumhydroxid och renat vatten. Se slutet av avsnitt 2 för information om metylparahydroxibensoat och propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mirvaso är en vit till ljusgul, ogenomskinlig gel. Den tillhandahålls i tuber som innehåller 2, 10 eller 30 gram gel, eller i ett icke ventilerat pumpsystem som innehåller 30 g gel.

Förpackningsstorlek 1 tub eller 1 pump.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

och

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Frankrike

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

Malta

Prohealth Limited

Tel. +356 21461851, +356 21460164

e-mail: info@prohealth.com.

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

Förenade kungariket**Irland**

Galderma (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0) 1923 208950

Denna bipacksedel ändrades senast XX/XXXX

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för brimonidin (endast centralt godkänd produkt) är CHMP:s slutsatser följande:

Bradykardi som systemisk alfa-2-adrenerg effekt av Mirvaso är mycket sannolik om tillräckliga mängder absorberas systemiskt. Sammantaget har 6 fall av termer med koppling till bradykardi rapporterats, och även om det i vissa fall finns oklara faktorer anses evidensen totalt utgöra en indikation på att det finns en koppling mellan Mirvaso och bradykardi, särskilt vid applicering på irriterad hud. Detta stöds även av den tidigare identifierade biverkningen hypotension, eftersom alfa-2-adrenerg stimulans kan förväntas orsaka båda effekterna. Därför ansåg PRAC att avsnitt 4.8 av produktresumén bör uppdateras genom att biverkningen ”bradykardi” läggs till med frekvensen ”sällsynta”.

Yrsel är ett vanligt symtom på den redan angivna biverkningen ”hypotension”. Totalt 37 rapporter om den föredragna termen yrsel har tagits emot efter godkännandet för försäljning och yrsel förekom i 9 fall av de totalt 18 fall som enligt diskussionen under ”hemodynamisk effekt” i denna periodiska säkerhetsrapport tyder på en alfa-2-adrenerg effekt av brimonidin. PRAC anser att evidensen tyder på en kausal koppling mellan brimonidingel och yrsel. Därför drog PRAC slutsatsen att avsnitt 4.8 i produktresumén bör uppdateras genom att biverkningen ”yrsel” läggs till med frekvensen ”mindre vanliga”.

Av de 18 fall som diskuteras av innehavaren av godkännandet för försäljning som indikativa på en alfa-2-adrenerg effekt av brimonidin inträffade 6 efter att Mirvaso applicerades kort efter laserbehandling, och 1 fall av bradykardi var kopplat till applicering på solskadad hud. Det är biologiskt sannolikt att ökad systemisk absorption via irriterad hud kan öka risken för systemiska hemodynamiska effekter. Även om det inte går att definitivt bevisa en koppling innebär detta att den tillgängliga evidensen stödjer en koppling mellan applicering av Mirvaso inom kort efter laserbehandling och uppkomst av hemodynamiska biverkningar. Därför ansåg PRAC att avsnitt 4.4 av produktresumén bör uppdateras genom att en varning om riskerna för hemodynamiska effekter efter laserbehandling läggs till.

Mot bakgrund av data som presenteras i den granskade periodiska säkerhetsrapporten ansåg PRAC därför att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller brimonidin var motiverade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för brimonidin (endast centralt godkänd produkt) anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller brimonidin (endast centralt godkänd produkt) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.