

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mirvaso 3 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram de gel conține brimonidină 3,3 mg, echivalent la 5 mg tartrat de brimonidină.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Un gram de gel conține metilparahidroxibenzoat (E218) 1 mg și propilenglicol 55 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel.

Gel apos, opac, de culoare albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mirvaso este indicat pentru tratamentul simptomatic al eritemului facial caracteristic acneei rozacee la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

O aplicare la 24 de ore, în orice moment potrivit pentru pacient, atât timp cât eritemul facial este prezent.

Doza zilnică maximă recomandată este de 1 g de gel în greutate totală, împărțită în cinci cantități de dimensiunea unui bob de mazăre.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți în vârstă

Experiența în utilizarea Mirvaso la pacienții cu vârsta peste 65 de ani este limitată (vezi și pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Mirvaso la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mirvaso este contraindicat la copii cu vârsta sub 2 ani din cauza unui risc major privind siguranța sistemică (vezi pct. 4.3). De asemenea, pentru categoria de vârstă cuprinsă între 2 și 12 ani (vezi pct. 4.9) există probleme în ceea ce privește siguranța, legate de absorbția sistemică a brimonidinei. Mirvaso nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani.

Mod de administrare

Numai pentru utilizare cutanată.

Aplicare cutanată a unei cantități de medicament de dimensiunea unui bob mic de mazăre pe fiecare dintre cele cinci zone ale feței: frunte, bărbie, nas, fiecare obraz.

Mirvaso trebuie aplicat lin și uniform în strat subțire pe întreaga față, evitând ochii, pleoapele, buzele, gura și mucoasa din interiorul nasului. Mirvaso trebuie aplicat numai pe față.

După aplicarea medicamentului, mâinile trebuie spălate imediat.

Mirvaso poate fi utilizat în asociere cu alte medicamente topice pentru tratamentul leziunilor inflamatorii ale acneei rozacee și în asociere cu produse cosmetice. Aceste produse nu trebuie aplicate imediat înainte de aplicarea zilnică a Mirvaso, dar pot fi utilizate numai după ce Mirvaso s-a uscat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Copii cu vârsta sub 2 ani.

Pacienții care urmează tratament cu un inhibitor al monoaminoxidazei (MAO) (de exemplu selegilina sau moclobemida) și pacienții care urmează tratament cu antidepressive triciclice (precum imipramina) sau tetraciclice (precum maprotilina, mianserina sau mirtazapina) care influențează transmisia noradrenergică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mirvaso nu trebuie aplicat pe pielea iritată sau pe răni deschise. În caz de iritație severă sau alergie de contact, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt.

Mirvaso nu trebuie aplicat în apropierea ochilor.

Mirvaso nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

Orice creștere a cantității zilnice aplicate și/sau a frecvenței aplicării zilnice a medicamentului trebuie evitate, deoarece siguranța unor doze zilnice mai mari sau a unor aplicări zilnice repetate nu a fost evaluată.

Utilizarea sistemică concomitentă a altor agoniști ai receptorilor alfa-adrenergici poate potența efectele adverse ale acestei clase de medicamente la pacienții:

- cu afecțiune cardiovasculară severă, instabilă sau necontrolată;
- cu depresie, insuficiență cerebrală sau coronariană, sindrom Raynaud, hipotensiune ortostatică, trombangită obliterantă, sclerodermie sau sindrom Sjögren.

Medicamentul conține metilparahidroxibenzoat (E218), care poate cauza reacții alergice (posibil întârziate) și propilenglicol, care poate cauza iritații la nivelul pielii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Mirvaso este contraindicat la pacienții care urmează tratament cu un inhibitor al monoaminoxidazei (MAO) și la pacienții care utilizează antidepressive triciclice sau tetraciclice care influențează transmisia noradrenergică (vezi pct. 4.3).

Trebuie luată în considerare posibilitatea unui efect cumulativ sau potențiator cu substanțele care deprimă sistemul nervos central (alcool, barbiturice, opiacee, sedative sau anestezice).

Nu sunt disponibile date privind valoarea catecolaminelor circulante după administrarea Mirvaso. Cu toate acestea, se recomandă prudență la pacienții care utilizează substanțe care pot afecta metabolizarea și absorbția aminelor circulante, de exemplu clorpromazină, metilfenidat, rezepină.

Se recomandă prudență la inițierea administrării (sau la modificarea dozei) unei substanțe sistemice concomitente (indiferent de forma farmaceutică) care poate interacționa cu agoniștii receptorilor alfa-adrenergici sau poate influența activitatea acestora, adică agoniști sau antagoniști ai receptorilor adrenergici, de exemplu izoprenalină, prazosin.

Brimonidina poate determina scăderi nesemnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale la unii pacienți. De aceea, se recomandă prudență la utilizarea unor medicamente cum sunt antihipertensivele și/sau glicozidele cardiace concomitent cu brimonidina.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea brimonidinei la gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Mirvaso în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă brimonidina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Mirvaso nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Brimonidina nu a reprezentat un risc special legat de funcția de reproducere sau de dezvoltare la speciile de animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mirvaso nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt eritem, prurit, eritem facial și senzație de arsură la nivelul pielii, toate acestea survenind la 1,2-3,3% dintre pacienți în cadrul studiilor clinice. Aceste reacții sunt de regulă de intensitate ușoară până la moderată și de obicei nu necesită întreruperea tratamentului. Nu s-au observat diferențe semnificative ale profilurilor de siguranță între subiecții vârstnici și subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și pe frecvențe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) și au fost raportate la utilizarea Mirvaso în studii clinice (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1 – Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee, parestezie
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Edem al pleoapei
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem facial

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Eritem, prurit, senzație de arsură la nivelul pielii
	Mai puțin frecvente	Acnee rozacee, dermatită, iritații ale pielii, încălzirea pielii, dermatită de contact, dermatită alergică de contact, piele uscată, dureri la nivelul pielii, senzație de disconfort la nivelul pielii, erupție cutanată papuloasă, acnee
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Senzație de căldură, extremități reci

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

S-a raportat că supradozele după utilizarea orală de alți alfa₂-agoniști determină apariția unor simptome cum sunt hipotensiunea arterială, astenia, vărsăturile, letargia, sedarea, bradicardia, aritmia, mioza, apneea, hipotonia, hipotermia, depresia respiratorie și crizele convulsive.

Tratamentul unui supradozaj oral include tratament de susținere și simptomatic; este necesară eliberarea căilor respiratorii ale pacientului.

În timpul programului de dezvoltare clinică nu au fost raportate cazuri de supradozaj după utilizarea cutanată de Mirvaso.

Copii și adolescenți

Au fost raportate reacții adverse grave după ingerarea accidentală a Mirvaso de către doi copii de vârstă mică ai unui subiect al studiului clinic. Copiii au manifestat simptome în concordanță cu supradozajele orale cu alfa₂-agoniști raportate anterior la copiii mici. S-a raportat că ambii copii s-au recuperat complet în interval de 24 de ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate dermatologice, alte dermatologice, codul ATC: D11AX21

Mecanism de acțiune

Brimonidina este un agonist înalt selectiv al receptorilor alfa₂-adrenergici, care este de 1000 de ori mai selectiv pentru receptorul alfa₂-adrenergic decât pentru receptorul alfa₁-adrenergic.

Efecte farmacodinamice

Aplicarea facială cutanată a unui agonist înalt selectiv al receptorilor alfa₂-adrenergici reduce eritemul prin vasoconstricție cutanată directă.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Mirvaso în tratamentul eritemului facial moderat până la sever caracteristic acneei rozacee a fost demonstrată în două studii clinice randomizate, oarbe, controlate cu substanță vehicul, identice în ceea ce privește designul. Eritemul moderat sau sever a fost definit ca eritem de gradul 3 sau mai mare pe ambele scale de evaluare, atât pe Evaluarea eritemului de către clinician (EEC), cât și pe Autoevaluarea de către pacient (AEP). Studiile s-au desfășurat cu 553 subiecți randomizați cu vârsta

minimă 18 ani, care au fost tratați o dată pe zi timp de 4 săptămâni cu Mirvaso sau cu substanța vehicul. Dintre aceștia, 539 au finalizat 29 zile de tratament și s-au obținut date pentru a fi incluse în analiza de eficacitate în Ziua 29, majoritatea fiind caucazieni cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani. Criteriul final principal a fost exprimat în termeni de succes compus, adică subiecții care au răspuns cu o ameliorare de gradul 2 atât a scorului de referință EEC, cât și a scorului de referință AEP în ziua 29.

Rezultatele provenite din ambele studii clinice au demonstrat că Mirvaso a fost semnificativ mai eficace ($p < 0,001$) în reducerea eritemului facial caracteristic acneei rozacee decât gelul cu substanță vehicul, în cazul aplicării o dată pe zi timp de 29 zile (criteriu final principal, vezi Tabelul 2). Pentru subsetul de populație alcătuit din pacienți cu eritem sever în momentul de referință în Ziua 1 (adică subiecți cu gradul EEC sau AEP de 4), care au reprezentat 26% dintre subiecții randomizați, rezultatele la sfârșitul criteriului final principal în ziua 29 au fost similare cu cele observate în populația generală (vezi Tabelul 3) și au fost semnificative statistic pentru ambele studii combinate ($p = 0,003$). Suplimentar, în populația generală, Mirvaso a demonstrat superioritate statistică ($p < 0,001$) față de gelul cu substanță vehicul în ceea ce privește instalarea inițială rapidă a efectului semnificativ din punct de vedere clinic (succes compus de gradul 1 pentru EEC și AEP) după prima aplicare la 30 de minute în Ziua 1 (obiectivul final secundar 27,9% vs. 6,9% pentru studiul 1, 28,4% vs. 4,8% pentru studiul 2) și în ceea ce privește obținerea unui efect semnificativ din punct de vedere clinic (succes compus de gradul 1 pentru EEC și AEP) în Ziua 29 (criteriu final terțiar, vezi Tabelul 4).

EEC și AEP au fost definite astfel:

EEC: Evaluarea eritemului de către clinician: 0 = Piele curată, fără semne de eritem, 1 = Aproape curată; înroșire ușoară, 2 = eritem ușor; înroșire clară, 3 = Eritem moderat + înroșire marcată și 4 = Eritem sever + înroșire puternică.

AEP: Autoevaluarea de către pacient: 0 = Nicio înroșire, 1 = Înroșire foarte ușoară, 2 = Înroșire ușoară, 3 = Înroșire moderată și 4 = Înroșire severă

Tabelul 2: Procentul de subiecți cu ameliorare de 2 grade atât a EEC, cât și a AEP

Succes ziua 29	Studiul 1		Studiul 2	
	Gel Mirvaso n=127	Gel cu substanță vehicul n=128	Gel Mirvaso n=142	Gel cu substanță vehicul n=142
3 ore de la aplicare	31,5%	10,9%	25,4%	9,2%
6 ore de la aplicare	30,7%	9,4%	25,4%	9,2%
9 ore de la aplicare	26,0%	10,2%	17,6%	10,6%
12 ore de la aplicare	22,8%	8,6%	21,1%	9,9%
Valoarea p în ziua 29	< 0,001	-	< 0,001	-

Tabelul 3: Procentul de subiecți cu eritem sever în momentul de referință în Ziua 1 (gradul EEC sau AEP de 4) cu o ameliorare de gradul 2 atât a scorului EEC, cât și a scorului AEP

Succes ziua 29	Studiul 1 + Studiul 2	
	Gel Mirvaso n=79	Gel cu substanță vehicul n=63
3 ore de la aplicare	22,8%	9,5%
6 ore de la aplicare	26,6%	7,9%
9 ore de la aplicare	20,3%	11,1%
12 ore de la aplicare	21,5%	4,8%
Valoarea p în ziua 29	0,003	-

Tabelul 4: Procentul de subiecți cu ameliorare de 1 grad atât la EEC, cât și la AEP

Succes ziua 29	Studiul 1		Studiul 2	
	Gel Mirvaso n=127	Gel cu substanță vehicul n=128	Gel Mirvaso n=142	Gel cu substanță vehicul n=142
3 ore de la aplicare	70,9%	32,8%	71,1%	40,1%
6 ore de la aplicare	69,3%	32,0%	64,8%	43,0%
9 ore de la aplicare	63,8%	29,7%	66,9%	39,4%
12 ore de la aplicare	56,7%	30,5%	53,5%	40,1%
Valoarea p în ziua 29	< 0,001	-	< 0,001	-

Nu s-au observat tendințe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește tahifilaxia sau efectele de rebound (agravarea eritemului inițial după încetarea tratamentului) la utilizarea Mirvaso timp de 29 zile.

Rezultatele unui studiu deschis pe termen lung cu 449 de pacienți, urmând un tratament continuu pentru până la un an, au confirmat faptul că utilizarea Mirvaso pentru afecțiuni cronice este sigură și eficace. Reducerea eritemului de la o zi la alta în prima lună de utilizare (determinată prin intermediul scalelor EEC și PSA) a fost similară cu observațiile din studiile controlate, iar această reducere a putut fi obținută pentru până la 12 luni, fără o pierdere aparentă a efectului în timp. Frecvențele generale ale reacțiilor adverse în cadrul acestui studiu sunt ilustrate în Tabelul 1 de mai sus, cea mai mare frecvență de apariție având loc în primele 29 de zile de utilizare. Niciuna dintre reacțiile adverse nu a prezentat o creștere în timp a frecvenței de apariție și nu s-a evidențiat faptul că utilizarea de Mirvaso pe termen lung determină o creștere a riscului apariției vreunui anumit tip de reacție adversă.

Utilizarea concomitentă a Mirvaso cu alte medicamente pentru tratamentul leziunilor inflamatorii ale acneei rozacee nu a fost investigată sistematic. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu deschis pe termen lung, eficacitatea și siguranța Mirvaso, așa cum au fost descrise mai sus, nu au fost afectate de utilizarea concomitentă a cosmeticelor sau a altor medicamente (de exemplu metronidazol topic, acid azelaic topic și tetraciclina orale, inclusiv doze mici de doxicilină) pentru tratamentul leziunilor inflamatorii ale acneei rozacee la subcategoriile în cauză (131/449 pacienți din cadrul studiului au utilizat concomitent un medicament pentru acnee rozacee).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Mirvaso la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul acneei rozacee (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția brimonidinei din Mirvaso a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic efectuat la 24 subiecți adulți cu eritem facial caracteristic acneei rozacee. Tuturor subiecților înscriși li s-a administrat într-o singură zi, pe cale oculară, o soluție de picături oftalmice de brimonidină 0,2%, urmată de aplicarea cutanată o dată pe zi de Mirvaso, timp de 29 de zile (comparație intraindividuală a expunerii sistemice). În ziua 1 a studiului, tuturor subiecților li s-a administrat câte 1 picătură de soluție oftalmică 0,2% în fiecare ochi, la câte 8 ore, într-un interval de 24 de ore (în total 3 doze).

După aplicarea cutanată repetată de Mirvaso la nivelul tenului, nu s-a observat nicio acumulare de medicament în plasmă pe toată durata tratamentului: cea mai mare medie a concentrațiilor plasmatice maxime (\pm abaterea standard) (C_{max}) și aria de sub curba concentrație-timp de la 0 la 24 de ore (ASC_{0-24h}) au fost 46 ± 62 pg/ml, respectiv 417 ± 264 pg.h/ml. Aceste valori sunt semnificativ mai scăzute (de 2 ori) decât cele observate după administrarea pe cale oculară, într-o singură zi, a soluției de picături oftalmice de brimonidină 0,2%.

Distribuție

Legarea brimonidinei de proteine nu a fost studiată.

Metabolizare

Brimonidina este metabolizată în mare măsură de către ficat.

Eliminare

Excreția urinară reprezintă principala cale de eliminare a brimonidinei și a metaboliților acesteia.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbomer
Metilparahidroxi benzoat (E218)
Fenoxietanol
Glicerol
Dioxid de titan
Propilenglicol
Hidroxid de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
A nu se congela

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tuburi din plastic laminat din polietilenă (PE)/aluminu (Al)/polietilenă (PE) cu cap din polietilenă de mare densitate (HDPE) și sistem de închidere din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizată pentru copii.

Mărimea ambalajului: 1 tub de 2 g, 10 g sau 30 g.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/904/001
EU/1/13/904/002
EU/1/13/904/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală care trebuie reînnoită.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un gram de gel conține brimonidină 3,3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Carbomer, metilparahidroxibenzoat (E218), fenoxietanol, glicerol, dioxid de titan, propilenglicol, hidroxid de sodiu, apă purificată. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Gel
2 g
10 g
30 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se înghiți.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru utilizare cutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/904/001
EU/1/13/904/002
EU/1/13/904/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Mirvaso

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**TUB de 30 g****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mirvaso 3 mg/g gel
brimonidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un gram de gel conține brimonidină 3,3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Carbomer, metilparahidroxibenzoat (E218), fenoxietanol, glicerol, dioxid de titan, propilenglicol, hidroxid de sodiu, apă purificată. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Gel
30 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se înghiți.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru utilizare cutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/904/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB DE 10 g

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Mirvaso gel 3 mg/g
brimonidină
Utilizare cutanată.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A nu se înghiți.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 g

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Excipienți: carbomer, metilparahidroxibenzoat (E218), fenoxietanol, glicerol, dioxid de titan, propilenglicol, hidroxid de sodiu, apă purificată.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB DE 2 g

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Mirvaso gel 3 mg/g
brimonidină
Utilizare cutanată.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A nu se înghiți.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 g

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Mirvaso 3 mg/g gel Brimonidină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Mirvaso și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Mirvaso
3. Cum să utilizați Mirvaso
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mirvaso
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mirvaso și pentru ce se utilizează

Mirvaso conține substanța activă brimonidină, care aparține unui grup de medicamente denumite în mod obișnuit „agoniști alfa”.

Se aplică pe pielea feței pentru a trata înroșirea cauzată de acnea rozacee la pacienții adulți.

Înroșirea feței cauzată de acnea rozacee este determinată de creșterea fluxului sanguin la nivelul pielii faciale, care este rezultatul lărgirii (dilatării) vaselor mici de sânge din piele.

Când este aplicat, Mirvaso acționează în sensul micșorării calibrului acestor vase, ceea ce reduce excesul de sânge și roșeața.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Mirvaso

Nu utilizați Mirvaso:

- dacă sunteți alergic la brimonidină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- la copii sub 2 ani, care pot fi mai supuși unui risc mai mare de reacții adverse determinate de orice medicament absorbite prin piele.
- dacă luați anumite medicamente pentru tratamentul depresiei sau bolii Parkinson, inclusiv așa-numiții inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO) (de exemplu selegilină sau moclobemidă), antidepressive triciclice (precum imipramina) sau antidepressive tetraciclice (precum maprotilina, mianserina sau mirtazapina). Utilizarea Mirvaso în timpul tratamentului cu aceste medicamente poate determina scăderea tensiunii arteriale.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Mirvaso, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- pielea feței dumneavoastră este iritată sau aveți răni deschise.
- aveți probleme cu inima sau circulația.

- aveți depresie, probleme circulatorii sau flux sanguin redus la nivelul creierului sau inimii, scăderi ale tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, flux sanguin redus la nivelul mâinilor, picioarelor sau pielii sau sindrom Sjögren (o boală cronică în care apărarea naturală a organismului, sistemul imunitar, atacă glandele care produc umiditate).
- aveți probleme cu rinichii sau cu ficatul sau ați avut asemenea probleme în trecut.

Dacă vi se aplică vreuna dintre situațiile de mai sus, discutați cu medicul dumneavoastră, deoarece este posibil ca acest medicament să nu fie adecvat pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite pentru această categorie de vârstă. Acest lucru este important mai ales la copiii cu vârsta sub 2 ani (vezi „NU utilizați Mirvaso”).

Mirvaso împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, deoarece acestea ar putea afecta tratamentul dumneavoastră cu Mirvaso sau Mirvaso ar putea afecta tratamentul dumneavoastră cu medicamentele respective.

Nu luați Mirvaso cu selegilină, moclobemidă, imipramină, mianserin sau maprotilină, care sunt medicamente ce pot fi utilizate în tratamentul depresiei sau bolii Parkinson, deoarece utilizarea acestora ar putea duce la modificări ale eficacității tratamentului cu Mirvaso sau ar putea crește probabilitatea apariției reacțiilor adverse, cum este scăderea tensiunii arteriale (vezi pct. „Nu utilizați Mirvaso”).

De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente utilizate pentru tratamentul durerii, tulburărilor somnului sau tulburărilor asociate cu anxietate.
- medicamente utilizate pentru tratamentul tulburărilor psihice (clorpromazina), utilizate pentru hiperactivitate (metilfenidat) sau utilizate pentru tensiunea arterială mare (rezerpina).
- medicamente care acționează prin același mecanism ca și Mirvaso (alți agoniști alfa de exemplu clonidină; așa numiți alfa-blocanți sau antagoniști alfa, de exemplu prazosin, izoprenalină, care sunt utilizate cel mai des pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, pulsului lent sau astmului bronșic).
- glicozide cardiace (de exemplu digoxină), utilizate în tratamentul problemelor cardiace.
- medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, cum sunt beta-blocantele sau blocante ale canalelor de calciu (de ex. propranolol, amlodipină).

Dacă vi se aplică vreuna dintre situațiile de mai sus sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Mirvaso împreună cu alcool

Spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care consumați alcool etilic în mod regulat, deoarece acesta poate afecta tratamentul dumneavoastră cu acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Utilizarea Mirvaso nu este recomandată în timpul sarcinii. Aceasta deoarece efectele acestuia asupra fătului sunt necunoscute. Nu trebuie să utilizați acest medicament în timpul alăptării.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mirvaso nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Mirvaso conține:

- **Metilparahidroxiobenzoat**, care poate cauza reacții alergice (posibil întârziate).
- **Propilenglicol**, care poate cauza iritații ale pielii.

3. Cum să utilizați Mirvaso

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Important: Mirvaso este destinat pentru adulți și pentru utilizare exclusiv pe pielea feței. Nu utilizați acest medicament pe alte părți ale corpului, în special pe suprafețele umede ale corpului, de exemplu în zona ochilor, gurii, nasului sau vaginului.

A nu se înghiți.

A nu se lăsa Mirvaso gel la îndemâna copiilor.

Se recomandă aplicarea Mirvaso pe față o singură dată pe zi. Trebuie aplicată o cantitate de gel de dimensiunea unui bob mic de mazăre pe frunte, bărbie, nas și fiecare obraz și apoi se întinde încet și uniform în strat subțire pe întreaga suprafață. Trebuie să evitați pleoapele, buzele, gura și interiorul nasului. Dacă aceste zone intră în contact cu gelul, spălați-le imediat cu multă apă.

Nu aplicați niciun alt medicament ce se folosește pe piele sau produs cosmetic imediat înainte de aplicarea zilnică a Mirvaso. Trebuie să utilizați aceste produse numai după ce Mirvaso aplicat s-a uscat.

Trebuie să vă spălați pe mâini imediat după aplicarea acestui medicament.

Cum se deschide tubul cu capac cu protecție pentru copii

Pentru a evita împrăștierea medicamentului, nu strângeți tubul în timp ce îl deschideți sau îl închideți. Apăsăți capacul și rotiți-l în sensul invers al acelor de ceas (un sfert de rotație spre stânga). Apoi scoateți capacul.



Cum se închide tubul cu capac cu protecție pentru copii

Aliniați șanțurile de pe capac cu cele de pe tub. Apăsăți și rotiți în sensul acelor de ceas (un sfert de rotație spre dreapta).



Dacă utilizați mai mult Mirvaso decât trebuie

Dacă utilizați o cantitate mai mare decât doza zilnică recomandată într-un interval de 24 de ore, acest lucru poate determina iritații ale pielii sau alte reacții adverse la nivelul locului de aplicare. Aplicarea unor doze repetate în aceeași perioadă de 24 de ore poate determina apariția unor reacții adverse, cum este scăderea tensiunii arteriale, oboseala sau somnolența.

Vă rugăm să vă adresați medicului, care vă va oferi recomandări cu privire la măsurile necesare.

Dacă orice persoană, mai ales un copil, înghite accidental Mirvaso, este posibil să aibă reacții adverse grave și este necesar tratament în spital.

Adresați-vă imediat medicului sau mergeți imediat la camera de gardă a unui spital dacă dumneavoastră, un copil sau oricine altcineva înghite acest medicament și are oricare dintre aceste simptome: amețeli din cauza scăderii tensiunii arteriale, vărsături, oboseală, bătăi slabe sau neregulate ale inimii, micșorarea pupilelor, respirație îngreunată sau încetinită, moleșeală, scăderea temperaturii corpului și convulsii. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce s-a înghițit.

Dacă uitați să utilizați Mirvaso

Mirvaso acționează zilnic, începând cu prima zi de tratament. Dacă omiteți o doză zilnică, în ziua respectivă înroșirea dumneavoastră nu se va reduce. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Mirvaso

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a înceta tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă vă apare o iritație severă sau o alergie de contact (de exemplu o reacție alergică, o erupție trecătoare pe piele) reacții adverse mai puțin frecvente, încetați să utilizați Mirvaso și adresați-vă medicului dumneavoastră.

De asemenea, Mirvaso poate provoca alte reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- înroșirea pielii, senzație de arsură la nivelul pielii sau mâncărimi
- înbujorare

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- agravarea acneei rozacee
- erupție trecătoare pe piele, durere sau senzație de disconfort la nivelul pielii, iritație sau inflamație la nivelul pielii, piele uscată, senzație de căldură la nivelul pielii, senzație de furnicături sau senzație de înțepături la locul de aplicare
- acnee
- umflarea pleoapei
- senzație de căldură
- senzație de rece la nivelul mâinilor și picioarelor
- durere de cap
- gură uscată
- congestie nazală

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mirvaso

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe tub după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mirvaso

- Substanța activă este brimonidină. Un gram de gel conține brimonidină 3,3 mg, echivalent cu 5 mg tartrat de brimonidină.
- Celelalte componente sunt carbomer, metilparahidroxibenzoat (E218), fenoxietanol, glicerol, dioxid de titan, propilenglicol, hidroxid de sodiu, apă purificată. *Vezi sfârșitul pct. 2 pentru informații privind metilparahidroxibenzoatul și propilenglicolul.*

Cum arată Mirvaso și conținutul ambalajului

Mirvaso este un gel opac, de culoare albă până la galben deschis. Este disponibil în tuburi conținând 2, 10 sau 30 grame de gel.

Dimensiunea ambalajului este 1 tub.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Galderma International

Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin – La Défense 4

La Défense Cedex 92927

Franța

Fabricantul

Laboratoires Galderma

Z.I. Montdésir

74540 Alby-sur-Chéran

Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Galderma Benelux BV
Tél./Tel: +31 183691919
e-mail: info.be@galderma.com

България
Hrvatska
România
Slovenija
Galderma International
Тел./Tel: +33 1 58 86 43 74
e-mail: scientific_service.corporate@galderma.com

Česká republika
Pears Health Cyber
Tel: + 420 272 732 996
e-mail: phc@pearshealthcyber.com

Danmark
Norge
Island
Suomi/Finland
Sverige
Galderma Nordic AB
Tlf/Sími/Puh/Tel: + 46 18 444 0330
e-mail: nordic@galderma.com

Deutschland
Österreich
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 81 04 190
e-mail: galderma.hellas@galderma.com

España
Laboratorios Galderma SA
Tel: + 34 902 02 75 78
e-mail: mmartinez@galderma.com

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

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

Magyarország
Ewopharma AG Magyarországi Kereskedelmi
Képviselete
Tel.: +36 1 200 4650

Malta
Collis William Limited
Tel: + 356 21244847, 21224104
e-mail: info@colliswilliams.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
Galderma International – Sucursal em Portugal
Tel: + 351 21 315 19 40
e-mail: galderma.portugal@galderma.com

Slovenská republika
Tamara s.r.o.
Tel: + 421265957078
e-mail: martina.pellerova@regulatoryaffairs.sk

France

Galderma International

Tél: + 33 (0)8 20 20 45 46

e-mail: info.france@galderma.com

United Kingdom**Ireland**

Galderma (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0) 1923 208950

Italia

Galderma Italia S.p.A.

Tel: + 39 039 63 4691

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.