

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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 (E1520).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

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 behandlingsvar.

Särskild population

Äldre patienter

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

Nedsatt lever- och njurfunktion

Mirvaso har inte studerats i patienter med nedsatt lever- och njurfunktion.

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 rosaceasytom 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 behandlingsvar (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.

Samtidig användning av andra systemiska alfa-adrenerga receptoragonister

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.

Övrigt

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.

Läkemedlet innehåller metylparahydroxibensoat (E218) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda) och propylenglykol (E1520) 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 antagonist 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.

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 antingen i kliniska studier, eller efter marknadsföring (markerade med en asterisk (*) i 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 |
| Blodkärl | Vanliga | Flushing, blekhet vid appliceringsstället* |
| | Mindre vanliga | Yrsel* |
| | Sällsynta | Hypotension* |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mindre vanliga | Nästäppa |
| Magtarmkanalen | Mindre vanliga | Muntorrhet |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Erytem, klåda, rosacea, brännande känsla i huden |
| | Mindre vanliga | Akne, allergisk kontaktdermatit, kontaktdermatit, dermatit, torr |

| Klassificering av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|---|----------------|---|
| | | hud, smärta i huden, obehag i huden, papulösa utslag, 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).

Andra särskilda populationer

Äldre patienter

Inga betydelsefulla skillnader i säkerhetsprofilen observerades mellan patienter i den äldre populationen och patienter i åldern 18 till 65 år.

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 krampanfall.

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

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 klinisk 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 % |

| Framgång dag 29 | Studie 1 | | Studie 2 | |
|-----------------------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | Mirvaso gel n= 127 | Placebogel n=128 | Mirvaso gel n= 142 | Placebogel n=142 |
| 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 skalor) 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

Gängse 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 (E1520)

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

2 g tub

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 och 30 g tub

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

30 g pump

Flerdosbehållare med icke ventilerad pump och barnskyddande förslutning.

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

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

Första godkännandet: 21 februari 2014

Förnyat godkännande: 22 november 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2018

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