

MIRVASO®
brimonidina
(na forma de tartarato)

Galderma Brasil Ltda

GEL

5 mg/g

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

MIRVASO® brimonidina (na forma de tartarato)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Gel contendo 5 mg/g de tartarato de brimonidina, em bisnagas plásticas laminadas de 30 gramas.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO (18 ANOS DE IDADE OU MAIS)

COMPOSIÇÃO

Cada g contém:

tartarato de brimonidina.....5,0 mg (equivale a 3,303 mg de brimonidina)
veículoq.s.p.....1 g

Excipientes: carbômero 934P, metilparabeno, fenoxyetanol, glicerol, dióxido de titânio, propilenoglicol, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MIRVASO Gel é indicado para o tratamento cutâneo do eritema vascular facial crônico persistente em pacientes com 18 anos ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de MIRVASO Gel no tratamento do eritema facial crônico persistente moderado a grave foi demonstrada em dois estudos randomizados, controlados com veículo e com desenho idêntico. Os estudos foram realizados em 553 indivíduos com 18 anos ou mais, que foram tratados uma vez por dia durante 4 semanas com MIRVASO Gel ou com o veículo. Destes, 539 foram incluídos na análise de eficácia no Dia 29.

Os resultados de ambos os estudos clínicos demonstraram que MIRVASO Gel foi significativamente mais eficaz ($p < 0,001$) na redução do eritema facial crônico persistente em relação ao veículo gel, quando aplicado uma vez por dia, durante 29 dias. Com relação ao critério primário de ambos estudos pivotais “sucesso combinado de 2 graus” definido como uma melhora de 2 graus em ambos os fatores: Avaliação do Eritema pelo Médico (CEA - *Clinician Erythema Assessment*) e na Auto Avaliação do paciente (PSA - *Patient Self Assessment*) nas horas 3, 6, 9 e 12 no Dia 29) as taxas de sucesso foram significativamente maiores (17,6% a 31,5%, $p < 0,001$) para indivíduos tratados com MIRVASO Gel uma vez ao dia em comparação com aqueles tratados somente com o veículo gel (8,6% a 10,9%).

Indivíduos tratados com MIRVASO Gel tiveram de 2,95 a 3,75 vezes mais probabilidade de atingir o sucesso combinado de dois graus no Dia 29 do que os indivíduos tratados com o veículo gel (ver Tabela 1). Adicionalmente, MIRVASO Gel demonstrou superioridade estatística ($p < 0,001$) sobre o veículo gel no que diz respeito ao rápido inicio de um efeito clinicamente notável (sucesso composto de um grau para o CEA e PSA) após a primeira aplicação de 30 minutos no Dia 1, e aparecimento de um efeito clinicamente notável (sucesso composto de um grau para o CEA e o PSA) nas horas 3, 6, 9, 12 no Dia 29 (ver Tabela 2).

Com a aplicação de MIRVASO Gel uma vez ao dia, o padrão diário típico previsto é um rápido início do efeito terapêutico percebido em 30 minutos após a aplicação em alguns casos, seguido de um pico sustentado do efeito terapêutico por várias horas, com um efeito terapêutico percebido tipicamente mantido durante 12 horas após a aplicação.

Tabela 1: Resultados dos estudos pivotais Fase 3: Sucesso combinado de 2 graus no Dia 29

Sucesso	Estudo 1(*)	Estudo 2 (*)		
	MIRVASO Gel (N = 127) n/N (%)	Veículo Gel (N = 128) n/N (%)	MIRVASO Gel (N = 142) n/N (%)	Veículo Gel (N = 142) n/N (%)
Hora 3	40/127 (31,5%)	14/128 (10,9%)	36/142 (25,4%)	13/142 (9,2%)
Hora 6	39/127 (30,7%)	12/128 (9,4%)	36/142 (25,4%)	13/142 (9,2%)
Hora 9	33/127 (26,0%)	13/128 (10,2%)	25/142 (17,6%)	15/142 (10,6%)
Hora 12	29/127 (22,8%)	11/128 (8,6%)	30/142 (21,1%)	14/142 (9,9%)
Dia 29 p-value	<0,001	-	<0,001	-
Dia 29 odds ratio (95% CI)	3,75 (2,10; 6,70)	-		2,95 (1,69; 5,15)

Sucesso combinado de dois graus: melhora de 2 graus na Avaliação do Eritema pelo Médico (CEA - *Clinician Erythema Assessment*) e na Auto Avaliação do Paciente (PSA - *Patient Self Assessment*).

*Fowler, J.J. et al - Efficacy and Safety of Once-Daily Topical Brimonidine Tartrate Gel 0.5% for the Treatment of Moderate to Severe Facial Erythema of Rosacea: Results of Two Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Pivotal Studies. *Journal of Drugs in Dermatology*, Volume 12, issue 6, pag. 650 – 656, 2003.

Tabela 2: Resultados dos estudos pivotais Fase 3: Sucesso combinado de 1 grau no dia 29

Sucesso	Estudo 1	Estudo 2		
	MIRVASO Gel (N = 127) n/N (%)	Veículo Gel (N = 128) n/N (%)	MIRVASO Gel (N = 142) n/N (%)	Veículo Gel (N = 142) n/N (%)
Hora 3	90/127 (70,9%)	42/128 (32,8%)	101/142 (71,1%)	57/142 (40,1%)
Hora 6	88/127 (69,3%)	41/128 (32,0%)	92/142 (64,8%)	61/142 (43,0%)
Hora 9	81/127 (63,8%)	38/128 (29,7%)	95/142 (66,9%)	56/142 (39,4%)
Hora 12	72/127 (56,7%)	39/128 (30,5%)	76/142 (53,5%)	57/142 (40,1%)
Dia 29 p-value	<0,001	-	<0,001	-

Sucesso combinado de um grau: melhora de 1 grau na Avaliação do Eritema pelo Médico (CEA - *Clinician Erythema Assessment*) e na Auto Avaliação do Paciente (PSA - *Patient Self Assessment*).

Nenhuma tendência clinicamente significativa com relação a taquifilaxia ou efeito rebote (agravamento do eritema basal após o fim do tratamento) foi observada com o uso de MIRVASO Gel por 29 dias.

Os resultados do estudo aberto de longa duração em 449 pacientes com o tratamento contínuo por até 1(um) ano, confirmou que o uso crônico de MIRVASO Gel é seguro eficaz. Reduções diárias do eritema no primeiro mês de uso (mensurado pela avaliação do eritema pelo médico (CEA - *Clinician Erythema Assessment*) e pela auto Avaliação do Paciente (PSA - *Patient Self Assessment*)), foram similares a aquelas observadas em estudos clínicos controlados, e as mesmas reduções foram observados por até 12 meses sem aparente perda de efeito no decorrer do tempo. A frequência geral de eventos adversos no estudo pode ser observada na tabela 3 da seção 9 (Reações Adversas), com taxas de ocorrências mais altas nos primeiros 29 dias de uso. Nenhuma das reações adversas apresentou aumento de frequência no decorrer do tempo, e não houve evidência de que o uso em longo prazo de MIRVASO Gel aumentou o risco de ocorrência de eventos adversos específicos.

Uso concomitante de MIRVASO Gel com outros medicamentos para o tratamento de lesões inflamatórias de rosácea não foi investigado sistematicamente. Porém, no estudo aberto de longa duração, a segurança e eficácia de MIRVASO Gel, conforme descrito acima, não foram afetadas pelo uso concomitante de cosméticos ou outros medicamentos (ex. metronidaol tópico, ácido azelaico tópico, e tetraciclina oral incluindo baixas doses de doxiciclina) para o tratamento de lesões inflamatórias de rosácea em subpopulação específica (131 dos 449 pacientes do estudo usaram medicamentos concomitantes para rosácea).

Moore A. et al - Long-Term Safety and Efficacy of Once-Daily Topical Brimonidine Tartrate Gel 0.5% for the Treatment of Moderate to Severe Facial Erythema of Rosacea: Results of a 1-Year Open- Label Study. *Journal of Drugs in Dermatology*, Volume 13, issue 1, pag. 56 – 65, 2014.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Mecanismo de ação: A brimonidina é um agonista altamente seletivo do receptor alfa₂-adrenérgico, sendo 1000 vezes mais seletivo para o receptor alfa₂-adrenérgico do que para o receptor alfa₁-adrenérgico.

Efeitos farmacodinâmicos: A aplicação cutânea facial de um agonista altamente seletivo do receptor alfa₂-adrenérgico reduz o eritema cutâneo pela vasoconstricção cutânea direta.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção: A absorção da brimonidina de MIRVASO Gel foi avaliada em um estudo clínico em 24 pacientes adultos com eritema facial crônico persistente. Todos os indivíduos recrutados receberam uma dose de solução em gotas de brimonidina 0,2% por via ocular, em um único dia, seguido por uma aplicação cutânea de MIRVASO Gel uma vez por dia, durante 29 dias (comparação intra-individual da exposição sistêmica). Depois de repetidas aplicações cutâneas de MIRVASO Gel na pele da face, não foi observado acúmulo do fármaco no plasma durante a duração do tratamento: a maior média (\pm desvio padrão) da concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) e da área sob a curva de concentração X tempo de 0 a 24 horas (AUC 0-24h) foram de 46 ± 62 pg/ml e 417 ± 264 pg.hr/mL, respectivamente. Estes níveis são significativamente mais baixos do que aqueles observados após a administração ocular da solução em gotas de brimonidina 0,2% por via ocular.

Distribuição: A ligação de brimonidina a proteínas não foi estudada.

Metabolismo: A brimonidina é extensamente metabolizada pelo fígado.

Eliminação: A excreção urinária é a principal rota de eliminação de brimonidina e seus metabólitos.

Dados de segurança pré-clínica:

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida cutânea e sistêmica, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contra-indicado para pacientes que estão sob tratamento com inibidores de monoaminoxidase, IMAO (Selegilina, moclobemida) e/ou em pacientes que estão sob tratamento com antidepressivos tricíclicos (imipramina) ou tetracíclicos (maprotilina, mianserina ou mirtazapina).

Este medicamento é contraindicado para pacientes menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

MIRVASO Gel não deve ser aplicado sobre a pele irritada ou em feridas abertas. Em caso de irritação grave ou alergia de contato, o tratamento com MIRVASO Gel deve ser interrompido e o paciente deve procurar assistência médica.

Agonistas dos receptores alfa-adrenérgicos devem ser usados com precaução em pacientes:

- Com doença cardiovascular grave ou instável;
- Com depressão, insuficiência coronária ou cerebral, hipotensão ortostática, *tromboangeite obliterante*, esclerodermia, Síndrome de Sjögren ou Doença de Raynaud.

MIRVASO Gel não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática; atenção deve ser dada no tratamento de tais pacientes.

MIRVASO Gel contém metilparabeno, que pode causar reações alérgicas (possivelmente tardias), e o propilenoglicol que pode causar irritação na pele.

MIRVASO Gel não está indicado para tratar as manifestações inflamatórias da rosácea, como as pápulas e pústulas, ou outros subtipos da rosácea, rosácea pápulo-pustulosa, rosácea fimatosa e rosácea ocular. Outras classes de medicamentos devem ser usadas nestas situações, dependendo do subtipo e gravidade da doença. São exemplos, os antibióticos tópicos, como o metronidazol tópico, ácido azeláico, antibióticos orais, como as tetraciclinas.

População pediátrica

MIRVASO Gel não é recomendado em pacientes entre 2 e 12 anos de idade por razões de segurança. Não foi estabelecida a segurança e eficácia de MIRVASO Gel em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Gravidez

A quantidade de dados é nula ou limitada (menos de 300 casos de gravidez) sobre o uso de brimonidina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de MIRVASO Gel durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Desconhece-se se a brimonidina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Um risco para os recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. MIRVASO Gel não deve ser usado durante a lactação.

Fertilidade

A brimonidina não apresentou nenhum risco especial na reprodução ou no desenvolvimento em animais.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas: Não foram realizados estudos sobre os efeitos de MIRVASO Gel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

MIRVASO tem influência nula ou desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não houve relato de casos de fadiga e/ou sonolência com MIRVASO Gel durante os ensaios clínicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interação não foram realizados.

Os inibidores de monoaminoxidase (IMAO) podem, teoricamente, interferir com o metabolismo de brimonidina e, potencialmente, resultar em um aumento de efeitos secundários sistêmicos, tais como a hipotensão. Aconselha-se precaução em pacientes que utilizam inibidores da MAO, alguns exemplos são Selegilina e Tranilcipromina, que podem afetar o metabolismo e a absorção de aminas circulantes.

Embora não tenham sido conduzidos estudos específicos de interações medicamentosas com MIRVASO Gel, a possibilidade de um efeito aditivo ou potencializador com depressores do sistema nervoso central (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos) deve ser considerada.

Não existem dados disponíveis sobre o nível de catecolaminas circulantes após administração de MIRVASO Gel. Entretanto, recomenda-se cautela em pacientes que utilizam medicamentos que podem afetar a absorção e o metabolismo de aminas circulantes, por exemplo: clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Aconselha-se precaução ao iniciar (ou alterar a dose) um agente sistêmico concomitante (independentemente da forma farmacêutica), que possa interagir com os agonistas dos receptores alfa-adrenérgicos ou interferir com a sua atividade, ou seja agonistas ou antagonistas do receptor adrenérgico, por exemplo (isoprenalina, prazosina).

Devem ser tomadas precauções na utilização concomitante com outros agonistas de receptores alfa-adrenérgicos de uso sistêmico.

Os alfa-agonistas, como classe, podem reduzir a frequência cardíaca e a pressão arterial. Recomenda-se cautela no seu emprego concomitante com beta-bloqueadores (oftálmicos e sistêmicos), anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos.

O uso crônico de esteroides tópicos pode induzir um quadro de rosácea, que desaparece com a suspensão do uso do esteroide tópico. Caso apareça a reação supracitada, o paciente deverá seguir orientação de um médico dermatologista.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

MIRVASO Gel deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Evite o congelamento.

A data de validade corresponde ao último dia daquele mês.

Este medicamento é válido por 24 meses a contar da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

MIRVASO Gel é um gel opaco, de cor branca a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Uma aplicação diária. O tratamento pode continuar enquanto estiver presente o eritema facial, por até 12 meses.

A dose diária máxima recomendada é cinco pequenas quantidades do tamanho de uma ervilha, estimados em não mais de 1 g de peso total.

É recomendado usar protetor solar diariamente, uma vez que, a exposição solar é um fator de risco para a ocorrência do eritema, podendo assim piorar o quadro clínico pré-existente..

O protetor solar deve ser aplicado após MIRVASO Gel ter secado, por completo, sobre a pele.

População Pediátrica

A segurança e eficácia de MIRVASO Gel em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

MIRVASO Gel é contra-indicado em crianças menores de 2 anos de idade e não recomendado entre 2 e 12 anos de idade.

Método de administração

Aplicação cutânea de uma pequena quantidade de produto (do tamanho de ervilha) para cada uma das cinco áreas do rosto (ou seja, testa, queixo, nariz, cada uma das bochechas), evitando os olhos, pálpebras, lábios, boca, membrana interior do nariz e partes íntimas.

MIRVASO Gel deve ser aplicado de forma suave e uniforme em todas as áreas de aplicação.

As mãos devem ser lavadas antes e imediatamente após a aplicação MIRVASO Gel.

Os cosméticos podem ser aplicados depois da aplicação da MIRVASO Gel.

MIRVASO Gel pode ser utilizado em conjunto com outros medicamentos de uso cutâneo indicados no tratamento de lesões inflamatórias da rosácea e com cosméticos. Estes produtos não devem ser aplicados imediatamente antes da aplicação diária do MIRVASO Gel. Podem ser aplicados depois de MIRVASO Gel ter secado sobre a pele.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns (ou seja, $\geq 1\%$) relatadas ao uso do medicamento são eritema, prurido, rubor e sensação de ardor na pele, que ocorrem em 1,2 a 3,3% dos pacientes. Essas reações são geralmente transitórias, de gravidade leve a moderada e, normalmente, não exigem a interrupção do tratamento.

As reações adversas são classificados por sistema de órgãos e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($> 1/1,000$ a $< 1/100$), raros ($> 1/10,000$, $< 1/1,000$), muito raros ($< 1/10,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) e foram relatados com MIRVASO Gel em três estudos controlados com veículo, com 4 semanas de duração do tratamento.

Tabela 3: Reações adversas

Classe do sistema	Freqüência	Reações adversas
Doenças do Sistema Nervoso	Incomum	Parestesia
	Comum	Cefaleia
Doenças oculares	Incomum	Edema de pálpebras
	Comum	Aumento da PIO (Pressão Intra-Ocular)
Doenças vasculares	Comum	Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Incomum	Congestão nasal
	Comum	Nasofaringite
Doenças gastrointestinais	Incomum	Boca seca
Doenças de pele e do tecido	Incomum	Dermatite, irritação da pele, aquecimento da

subcutâneo		pele, dermatite de contato, pele seca, dor na pele, desconforto cutâneo, erupção papulosa, acne.
	Comum	Eritema, prurido, sensação de ardor na pele, rosácea
Doenças gerais e condições do local de aplicação	Incomum	Sensação de calor, sensação periférica de frio

Em um estudo aberto de segurança de duração de um ano, a dermatite de contato alérgica foi relatada com freqüência incomum.

Moore A. et al - Long-Term Safety and Efficacy of Once-Daily Topical Brimonidine Tartrate Gel 0.5% for the Treatment of Moderate to Severe Facial Erythema of Rosacea: Results of a 1-Year Open- Label Study. Journal of Drugs in Dermatology, Volume 13, issue 1, pag. 56 – 65, 2014.

Atenção: este medicamento é uma nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa.index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há informações disponíveis a respeito de sobredose de MIRVASO Gel em adultos.

Houve relatos de overdoses de outros agonistas alfa₂ orais que provocaram sintomas como hipotensão, astenia, vômito, letargia, sedação, bradicardia, arritmias, miose, apneia, hipotonia, hipotermia, depressão respiratória e convulsão.

O tratamento de uma sobredose oral inclui terapia de suporte e sintomática; uma via aérea patente deve ser mantida.

População pediátrica

Foram relatadas reações adversas graves após a ingestão inadvertida de MIRVASO Gel por duas crianças, filhos de um paciente de estudo clínico. As crianças apresentaram sintomas consistentes com o relatado anteriormente para overdoses de agonista alfa₂ orais em crianças pequenas. Foi relatado que as duas crianças obtiveram recuperação total no prazo de 24 horas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2916.0071

Farm. Resp: Dra. Carla Sapiensa Justino - CRF-SP nº. 31.358

Importado por:

GALDERMA BRASIL LTDA.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 9

Condomínio Tech Town

13186-904 - Hortolândia – SP

CNPJ 00.317.372/0004-99

Fabricado por:

LABORATOIRES GALDERMA

Zone Industrielle de Montdésir

74540 Alby-sur-Chéran

França

Atendimento ao Consumidor

0800-0155552

sac@galderma.com

Lote, fabricação e validade: vide cartucho

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (03/11/2014)



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens da Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
03/11/2014	N.A.	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2014	N.A.	VPS	Gel contendo brimonidina (na forma de tartarato) (5mg/g) em bisnagas plásticas laminadas de 30 gramas.