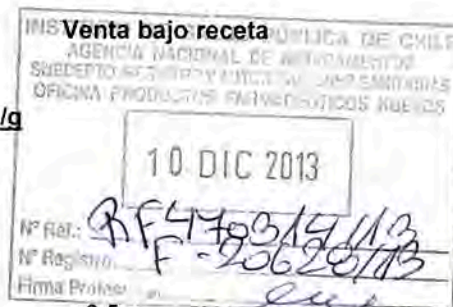


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRVASO GEL TÓPICO 5 mg/g

Folleto de Información al Profesional

Industria francesa

MIRVASO
TARTRATO DE BRIMONIDINA TARTRATO 0,5% 5mg/g
GEL
 Uso tópico



FÓRMULA

Cada 100 g contienen:

Tartrato de brimonidina **Tartrato**.....0,5 g

Excipientes (carbómero, metilparabeno, fenoxietanol, glicerinaol, dióxido de titanio, propilenglicol, hidróxido de sodio y agua purificada).....100 g

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción: la brimonidina es un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 altamente selectivo, 1 000 veces más selectivo para el receptor adrenérgico alfa 2 que para el receptor adrenérgico alfa 1. La aplicación facial vía tópica de un agonista altamente selectivo del receptor adrenérgico alfa 2 reduce el eritema mediante la vasoconstricción cutánea.

Absorción: la absorción de brimonidina del gel MIRVASO fue evaluada en un estudio clínico en 24 sujetos adultos con eritema facial asociado con la rosácea. Todos los sujetos participantes recibieron una administración ocular de un solo día de una solución oftálmica de brimonidina al 0, 2%, seguida de una aplicación tópica una vez al día del gel MIRVASO durante 29 días (comparación intra-individual de la exposición sistémica). Después de una aplicación vía tópica repetida del gel MIRVASO en la piel del rostro, *no* se observó ninguna acumulación del medicamento en plasma a lo largo de todo el periodo de tratamiento: la concentración en plasma (Cmax) media máxima (\pm desviación estándar) y el área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 24 horas (AUC_{0-24h}) fue de 46 ± 62 pg/ml y 417 ± 264 pg.hr/mL respectivamente. Estos niveles son significativamente inferiores a los observados en la administración ocular.

Distribución: no se realizó ningún estudio de unión a proteínas de la brimonidina.

Metabolismo: la brimonidina es ampliamente metabolizada por el hígado.

Excreción: la excreción urinaria es la principal vía de eliminación de la brimonidina y sus metabolitos.

Seguridad y eficacia clínica

La eficacia de MIRVASO en el tratamiento del eritema facial de la rosácea de leve a moderado fue demostrada en dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con vehículo, de diseño idéntico. Estos estudios fueron realizados en 553 sujetos de 18 años y mayores, a los que se les administró, una vez al día durante 4 semanas, o bien MIRVASO, o bien el gel vehículo. De estos sujetos, 539 fueron incluidos en el análisis de eficacia el día 29.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MIRVASO GEL TÓPICO 5 mg/g**

Los resultados de ambos estudios clínicos demostraron que MIRVASO resultó ser notablemente más eficaz ($p < 0,001$) en la reducción del eritema facial de la rosácea que el gel vehículo cuando se aplicaba una vez al día durante 29 días. Con respecto a la principal variable de valoración de ambos estudios pivotaes (éxito combinado de 2 grados definido como mejora de 2 grados tanto en la evaluación del eritema por el especialista (CEA, por sus siglas en inglés) como en la autoevaluación del paciente (PSA, por sus siglas en inglés) en las horas 3, 6, 9 y 12 del día 29) las tasas de éxito fueron notablemente mayores (del 17,6% al 31,5%; $p < 0,001$) para los sujetos con el tratamiento MIRVASO una vez al día comparado con aquellos que recibieron el gel vehículo (del 8,6% al 10,9%).

Los sujetos tratados con MIRVASO presentaron de 2,95 a 3,75 más probabilidades que los sujetos tratados con el gel vehículo de lograr un éxito combinado de 2 grados en el día 29 (ver la tabla 1). Además, MIRVASO demostró una superioridad estadística ($p < 0,001$) sobre el gel vehículo con respecto a la rápida aparición inicial de un efecto clínicamente significativo (éxito combinado de 1 grado para CEA y PSA) después de la primera aplicación a los 30 minutos en el día 1, y a la obtención de un efecto clínicamente significativo (éxito combinado de 1 grado para CEA y PSA) en las horas 3, 6, 9 y 12 del día 29 (ver tabla 2).

En cuanto a MIRVASO aplicado una vez al día, el patrón típico diario se anticipó mostrando una rápida aparición del efecto terapéutico perceptible, tan solo 30 minutos después de la aplicación en algunos casos, seguido de un efecto terapéutico máximo continuado durante varias horas, con un efecto terapéutico perceptible generalmente mantenido durante 12 horas después de la aplicación.

Tabla 1: Resultados de los estudios pivotaes de fase 3: éxito combinado de 2 grados el día 29

Éxito	Estudio 1		Estudio 2	
	Gel MIRVASO (N=127) n/N (%)	Gel vehículo (N=128) n/N (%)	Gel MIRVASO (N=142) n/N (%)	Gel vehículo (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%)
Día 29, valor p	<0,001	-	<0,001	-
Cociente de probabilidades día 29 (CI del 95%)	3,75 (2,10, 6,70)	-		2,95 (1,69, 5,15)

Éxito combinado de 2 grados: mejora de 2 grados en CEA y mejora de 2 grados en PSA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRVASO GEL TÓPICO 5 mg/g

Tabla 2: Resultados de los estudios pivotaes de fase 3: éxito combinado de 1 grado el día 29

Éxito	Estudio 1		Estudio 2	
	Gel MIRVASO (N=127) n/N (%)	Gel vehículo (N=128) n/N (%)	Gel MIRVASO (N=142) n/N (%)	Gel vehículo (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%)
Día 29, valor p	<0,001	-	<0,001	-

Éxito combinado de 1 grado: mejora de 1 grado en CEA y mejora de 1 grado en PSA.

No se observaron tendencias clínicamente significativas con respecto a taquifilaxia o efectos rebote (empeoramiento del eritema inicial tras el cese del tratamiento) con el uso de MIRVASO durante 29 días. Además, los sujetos que utilizaron MIRVASO de forma concomitante con otros fármacos para el tratamiento de la rosácea no experimentaron un aumento de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, además de las previstas para cada medicamento de forma individual.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La aplicación facial vía tópica del tartrato de brimonidina reduce el eritema a través de la vasoconstricción cutánea directa.

Código ATC: D11AX21

INDICACIONES:

MIRVASO está indicado para el tratamiento tópico del eritema facial **persistente (no transitorio)** de la rosácea en adultos a partir de los 18 años.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Modo de administración: vía tópica.

Dosis: aplicar una pequeña cantidad, del tamaño de una perla, una vez al día en cada uno de los cinco puntos faciales (es decir, frente, barbilla, nariz y mejillas) evitando los ojos y los labios (la ~~dosis máxima diaria recomendada es de 1g de peso total, dividida en 5 cantidades del tamaño de una perla~~). El gel MIRVASO deberá aplicarse de manera uniforme, **suave y como una delgada capa** en todas las zonas de aplicación. Las manos deberán lavarse inmediatamente después de la aplicación del gel MIRVASO. No es apto para una administración vía oral o vía oftálmica, ni para uso intravaginal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MIRVASO GEL TÓPICO 5 mg/g****CONTRAINDICACIONES:**

Recién nacidos y bebés: el gel MIRVASO está contraindicado en neonatos y bebés (menores de 2 años).

Hipersensibilidad: el gel MIRVASO está contraindicado en pacientes con un historial de reacción de hipersensibilidad al tartrato de brimonidina o a cualquier otro ingrediente de esta fórmula.

PRECAUCIONES GENERALES:

- Este medicamento deberá utilizarse conforme a las recomendaciones del médico.
- Solamente para uso externo.
- El gel MIRVASO no deberá aplicarse sobre una piel irritada ni sobre heridas abiertas.
- Deberá tenerse especial precaución en los casos de insuficiencia renal o hepática, dado que el gel MIRVASO no ha sido estudiado en esta población de pacientes.
- Evite el contacto con los ojos, los párpados, la boca, los labios y la membrana mucosa del interior de la nariz.
- Los pacientes deberán lavarse las manos inmediatamente después de aplicar el medicamento para evitar un contacto accidental con los ojos y la boca.
- Se pueden utilizar cosméticos después de la aplicación del gel MIRVASO.
- Los pacientes deberán informar de cualquier reacción adversa a su médico.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Agravación de la insuficiencia vascular: los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 deberán utilizarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, síndrome de Raynaud, hipotensión ortostática, tromboangitis obliterante, esclerodermia o síndrome de Sjögren.
- Enfermedad cardiovascular: los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 deberán emplearse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable y no controlada.
- En caso de irritación grave o alergia por contacto, el tratamiento con el gel MIRVASO deberá interrumpirse y el paciente deberá obtener asesoramiento médico.
- El gel MIRVASO contiene metil parahidroxibenzoato (E218) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas), así como propilenglicol, que puede causar irritación en la piel.
- Población pediátrica: MIRVASO no está recomendado en niños de entre 2 y 12 años por razones de seguridad.

PRECAUCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**Embarazo**

El tartrato de brimonidina no resultó teratogénico cuando se administró en dosis orales de hasta 2,5 mg/kg/día en ratas embarazadas y 5 mg/kg/día en conejas embarazadas durante la gestación. En los estudios sobre toxicidad reproductiva y desarrollo realizados en ratas con dosis orales de hasta 1 mg/kg/día no se observaron cambios en la fertilidad o en el desarrollo pre y postnatal, ni tampoco daños en el feto.

No existen estudios adecuados ni controlados realizados sobre el uso del gel MIRVASO en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en la reproducción de los animales no siempre son capaces de predecir la respuesta en humanos, el gel MIRVASO debería utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRVASO GEL TÓPICO 5 mg/g

Lactancia:

Se desconoce si el tartrato de brimonidina se excreta en la leche humana. No obstante, estudios en animales han demostrado que el tartrato de brimonidina y algunos de sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. En ausencia de datos sobre humanos, el gel MIRVASO no debería utilizarse durante la lactancia. Debido al potencial de reacciones adversas graves del gel MIRVASO en niños lactantes, debería decidirse entre la interrupción de la lactancia o la interrupción del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

INTERACCIONES CON FÁRMACOS Y DEMÁS TIPOS DE INTERACCIONES

No se han llevado a cabo estudios de interacción entre medicamentos.

No se dispone de datos relativos al nivel de catecolaminas circulantes tras la administración del gel MIRVASO. No obstante, se recomienda precaución en pacientes con tratamientos que afecten al metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes como, por ejemplo, clorpromazina, metilfenidato y reserpina.

Se recomienda precaución al iniciar o modificar la dosis de cualquier medicamento sistémico administrado de forma concomitante (independientemente de la forma farmacéutica), y que pueda interactuar con agonistas de receptores adrenérgicos alfa o interferir con su actividad, es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (por ejemplo, isoprenalina o prazosina).

Se recomienda precaución cuando se administre de forma concomitante con otros agonistas de receptores adrenérgicos alfa sistémicos.

Depresores del SNC

Si bien no se llevaron a cabo estudios de interacción entre medicamentos específicos con el gel MIRVASO, debería considerarse la posibilidad de un efecto acumulativo o potenciador con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, narcóticos, sedantes o anestésicos).

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) podrían interferir teóricamente con el metabolismo de la brimonidina y resultar potencialmente en un efecto secundario sistémico aumentado, como la hipotensión. Se recomienda precaución en pacientes tratados con inhibidores de la MAO que pueden afectar al metabolismo y a la absorción de aminas circulantes.

ALTERACIONES DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han observado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MIRVASO GEL TÓPICO 5 mg/g****PRECAUCIÓN RELACIONADA CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y FERTILIDAD**

La brimonidina no produjo efectos carcinogénicos relacionados con el compuesto ni en ratones ni en ratas a lo largo de su vida durante los estudios dietarios.

El gel de brimonidina no resultó carcinogénico en ratas tras la aplicación dérmica de hasta 5,4 mg/kg/día y 21,6 mg/kg/día en ratas macho y hembra respectivamente, durante 2 años, correspondiente a la exposición sistémica (según el AUC_{0-24h}) representada por 516 y 2 566 veces la exposición humana máxima para ratas macho y hembra respectivamente.

El gel de brimonidina no resultó ser fotocarcinogénico en ratones calvos con radiación ultravioleta concomitante. El tartrato de brimonidina no resultó ser mutagénico ni citotóxico en una serie de pruebas in vitro e in vivo, y no presentó ningún riesgo reproductivo o del desarrollo en específico para las especies animales.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas al medicamento más comúnmente descritas ($\geq 1\%$) son eritema, prurito, sensación de quemazón en la piel y enrojecimiento, los cuales se produjeron entre el 1,2 y el 3,3% de los pacientes. Generalmente, se trata de acontecimientos adversos transitorios, de leves a moderados y, por lo general, no requieren la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas están clasificadas por órganos del sistema y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y fueron notificadas con MIRVASO en tres estudios controlados con vehículo de 4 semanas de duración.

Tabla 1 – Reacciones adversas

Clase de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Migraña, parestesia.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Edema palpebral.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Enrojecimiento.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco frecuentes	Congestión nasal.
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Boca seca.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, prurito, sensación de quemazón en la piel.
	Poco frecuentes	Rosácea, dermatitis, irritación en la piel, calor en la piel, dermatitis por contacto, piel seca, dolor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRVASO GEL TÓPICO 5 mg/g

		en la piel, incomodidad en la piel, erupción papular, acné.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Sensación de calor, enfriamiento periférico.

MANIFESTACIONES Y ACTUACIÓN FRENTE A SOBREDOSIFICACION O INGESTIÓN ACCIDENTAL:

No hay información disponible respecto a la sobredosis en adultos con MIRVASO.

Se ha descrito que la sobredosificación oral de otros agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 provoca síntomas tales como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

Se han notificado efectos adversos graves a raíz de una ingestión accidental del gel MIRVASO por los dos hijos pequeños de un sujeto que participaba en el estudio clínico. Los niños experimentaron síntomas que concuerdan con las sobredosis orales, notificadas previamente, de los agonistas alfa 2 en pacientes pediátricos. Se notificó que ambos niños se habían recuperado completamente en un plazo de 24 horas.

El tratamiento de una sobredosis incluye terapia de soporte y sintomática; se deben mantener abiertas las vías aéreas.

Argentina:

~~Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:~~

~~Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/ 2247~~

~~Hospital A. Posadas: 4654-6648/ 4658-7777~~

~~Optativamente otros centros de intoxicaciones.~~

PRESENTACIÓN:

Pomos de 40 g y 30 ~~X~~ g.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar a una temperatura ambiente no superior a los 30 °C. No congelar.

Una vez abierto, es estable hasta por 6 meses a 25°C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRVASO GEL TÓPICO 5 mg/g

Fabricado por:

LABORATORIOS GALDERMA

Zone Industrielle de Montdésir ZI Touvière

74540 – Alby sur Chéran – Francia

Argentina: importado y distribuido por Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Centro Industrial Garín, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Directora Técnica: María Laura Franco- Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

Chile: importado y distribuido por Galderma Chile Laboratorios Ltda.

Colombia: importado y distribuido por Galderma de Colombia S.A., Bogotá D.C.

Registro sanitario n°

Ecuador: Distribuido por QUIFATEX S.A., Quito, Av. 10 de agosto 10640 y Manuel Zambrano
Tel (593) 2 2477400 Registro sanitario: XXXX

Perú: Importado por Química Suiza SA. Av. Republica de Panamá 2577, La Victoria, Lima-Perú.
RUC20100085225. Registro sanitario: xxxxx
Dir. Tec. Ruth Medina A.