

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Mirvaso® (Brimonidintartrat)

### Zugelassene Indikation

Mirvaso® ist bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung des Gesichtserythems bei Rosazea zugelassen.

### Bewertung

**In den Zulassungsstudien wurden Patienten mit einer Rosazea und nicht mehr als zwei entzündlichen Läsionen eingeschlossen. Unter der Behandlung mit Mirvaso® (Brimonidin) kam es laut Arzt und Patient häufiger (bei max. 1/3 der Patienten) zu einem Ansprechen, d. h. einer symptomatischen Besserung des Gesichtserythems, als bei einer Scheinbehandlung. Der Wirkstoff Brimonidin ist seit langem bekannt und zeigte bei topischer Anwendung keine systemischen Nebenwirkungen.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Brimonidin ist ein **selektiver alpha<sub>2</sub>-adrenerger Rezeptoragonist**, der für den alpha<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptor deutlich selektiver (1000 x) als für den alpha<sub>1</sub>-adrenergen Rezeptor ist. Sein Wirkmechanismus soll u. a. auf der Vasokonstriktion beruhen, die durch die Stimulation postsynaptischer alpha<sub>2</sub>-adrenerger Rezeptoren der glatten Muskulatur vermittelt wird.

Brimonidin ist **bereits seit mehr als 15 Jahren zugelassen** in Form von Augentropfen zur Senkung des erhöhten intraokularen Drucks bei bestimmten Patientengruppen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension.

Für die Zulassung wurden **zwei randomisierte, doppelblinde, Vehikelkontrollierte Studien** der Phase III mit identischem Design vorgelegt. Patienten (≥ 18 Jahre, Studie 181040: n = 260; Studie 181041: n = 293) mit einem mindestens mittelschweren Gesichtserythrem bei Rosazea wurden eingeschlossen und solche mit mindestens drei entzündlichen Läsionen ausgeschlossen.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit wurden eigens vom Hersteller entwickelte Skalen eingesetzt. Diese bilden die subjektive Beurteilung des Erythems durch Arzt (CEA: Clinician Erythema Assessment) und Patient (PSA: Patient Self-Assessment) ab. **Primärer Endpunkt** war die Ansprechrates (nur) hinsichtlich der Erythemabschwächung nach (zunächst) 29 Tagen Behandlung (3, 6, 9 und 12 Stunden nach Anwendung) mit 1 x täglich aufgetragenem Brimonidin-Gel (1 g) oder Vehikel. Das Ansprechen wurde definiert als gleichzeitige Verbesserung (zusammengesetzter Endpunkt) um mindestens zwei Punkte im CEA und PSA (Skala von 0–4 Punkten). Es wurden eine Reihe **weiterer Endpunkte** erhoben.

Auf das Brimonidin-Gel sprachen signifikant mehr Patienten an (18–32 %), als auf das Vehikel-Gel (ca. 10 %). Die Ansprechrates war 3–6 Stunden nach Anwendung des Gels am höchsten und nahm dann ab. Dies ist mit der rein funktionalen Wirkung auf die Gefäße vereinbar. Die Besserung weiterer morphologischer Symptome (Papulopusteln) war nicht zu erwarten. (siehe Tabelle 1).

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

Tabelle 1: Ansprechrate, Tag 29 (primärer kombinierter Endpunkt), ITT-Population



Zeitpunkt nach Anwendung	Studie 18140		Studie 18141	
	Brimonidin n = 127	Vehikel n = 128	Brimonidin n = 142	Vehikel n = 142
3 Stunden	31,5 %	10,9 %	25,4 %	9,2 %
6 Stunden	30,7 %	9,4 %	25,4 %	9,2 %
9 Stunden	26,0 %	10,2 %	17,6 %	10,6 %
12 Stunden	22,8 %	8,6 %	21,1 %	9,9 %
p-Wert*	< 0,001		< 0,001	

\*Analyse mittels Generalized Estimating Equation (GEE) Methode

Lokale UAW unter Brimonidin waren in der Regel vorübergehend und nur leicht bis mäßig ausgeprägt. Bei topischer Anwendung traten zudem keine systemischen UAW auf.

Bei papulopustulöser Rosazea sind auch Metronidazol und Azelainsäure für die topische Anwendung zugelassen. Wenngleich diese Wirkstoffe – anders als Brimonidin – auch auf entzündliche Läsionen wirken sollen, hätte ein direkter Vergleich weitere Informationen hinsichtlich der Wirksamkeit auf das Erythem liefern können.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Hitzewallungen, Erythem, Juckreiz, Brennen der Haut.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ),  $< 1/100$ ): Kopfschmerzen, Parästhesien, Augenlidödem, verstopfte Nase, Mundtrockenheit, Rosazea, Dermatitis, Hautreizungen, überwärmte Haut, Kontaktdermatitis, allergische Kontaktdermatitis, trockene Haut, schmerzende Haut, papulöser Ausschlag, Akne, Hitzegefühl, kalte Extremitäten.

### Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

#### Interaktionen:

- Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen systemischen alpha-adrenergen Rezeptoragonisten können deren Nebenwirkungen verstärkt werden. Dies gilt für Patientengruppen mit kardiovaskulären Erkrankungen, Depressionen, zerebraler oder koronarer Insuffizienz, Raynaud-Phänomen.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Einleitung oder Dosisänderung von Agonisten oder Antagonisten der adrenergen Rezeptoren (z. B. Isoprenalin, Prazosin).
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln mit dämpfendem Effekt auf das ZNS (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa, Anästhetika) ist ein additiver oder verstärkender Effekt möglich.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Aufnahme und den Stoffwechsel von zirkulierenden Aminen beeinflussen können (z. B. Chlorpromazin, Methyphenidat, Reserpin).
- Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Antihypertonika und/oder Herzglykosiden (Gefahr von Blutdruckabfällen).

#### Kontraindikation:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Kinder unter 2 Jahre.
- Behandlung mit einem MAO<sup>1</sup>- Hemmer, oder mit einem trizyklischen oder tetrazyklischen Antidepressivum, das die noradrenerge Übertragung beeinflusst.

#### Warnhinweise:

- Nicht auf gereizte Haut, offene Wunden oder in der Nähe der Augen auftragen.
- Bei schweren Reizungen oder Kontaktallergie Behandlung abbrechen.
- Enthält E218<sup>2</sup>, das (ggf. verzögerte) allergische Reaktionen, und Propylen-glykol, das Hautreizungen verursachen kann.

<sup>1</sup> Monoaminoxidase

<sup>2</sup> Methyl-4-hydroxybenzoat (Methylparaben)

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Mirvaso® (Brimonidintartrat)	
<b>Ältere Patienten</b>	Nur begrenzte Anwendungserfahrung. Keine spezielle Anwendungsempfehlung.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Brimonidin bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Für Kinder < 2 Jahre kontraindiziert. Bei 2–18-Jährigen sollte es aufgrund von Sicherheitsrisiken nicht angewendet werden
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Bei dieser Patientengruppe gibt es keine Untersuchungen. Keine spezielle Anwendungsempfehlung.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Bei dieser Patientengruppe gibt es keine Untersuchungen. Keine spezielle Anwendungsempfehlung.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Keine hinreichenden Daten bei Schwangeren. Sollte nicht angewendet werden.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Es ist nicht bekannt, ob Brimonidin in die Muttermilch übergeht. Sollte nicht angewendet werden.

## Dosierung und Kosten

Mirvaso® (Brimonidintartrat)			
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>2</sup>	Kosten pro Monat [€] <sup>2</sup>
Gel, per cutan <sup>3</sup>	max. 1 g Gel <sup>4</sup>	2,05	62,42

Stand Lauertaxe: 15.05.2014

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup>nur zur Anwendung auf der Gesichtshaut; <sup>4</sup>aufgeteilt in fünf kleine erbsengroße Mengen; 1 g Gel  $\approx$  3,3 mg Brimonidin bzw. 5 mg Brimonidintartrat.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Mirvaso®](#), erschienen am 14.03.2014.

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de