



L'IMPACT DE LA ROSACÉE SUR LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS

La rosacée est plus qu'un problème esthétique, c'est une dermatose chronique² qui peut entraîner¹ :

- ➊ Une **souffrance** des patients
- ➋ Une **altération** de la qualité de vie
- ➌ Un **préjugé** d'alcoolisme, qui est l'idée reçue la plus répandue concernant la rosacée



Rapportent une amélioration
de leur qualité de vie après la mise en place d'un traitement efficace¹.



Vidéo



Impact de la rosacée chez vos patients

L'érythème de la rosacée

Comment agit Mirvaso ?

Une action ciblée, rapide et pro

Introduction

Etudes cliniques

Comment
utiliser Mirvaso



GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



L'IMPACT DE LA ROSACÉE SUR LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS



La rosacée peut avoir un impact sur :

- La vie professionnelle : **86 %²**
- La pratique des loisirs : **71 %²**
- La vie affective : **32 %²**

Au quotidien, les patients doivent apprendre à vivre avec leur maladie et ils rapportent :

- Une sélection des aliments dans **55 % des cas²**
- Des précautions prises concernant l'exposition au chaud ou au froid (**73 %²**)
- Des sentiments de honte (**68 %**), de tristesse (**58 %**), de manque de confiance (**69 %**) et d'inquiétude quant à l'évolution de la maladie (**48 %²**)



Impact de la rosacée chez vos patients

L'erythème de la rosacée

Comment agit Mirvaso ?

Une action ciblée, rapide et pro

Introduction

Etudes cliniques

Comment utiliser Mirvaso



GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



L'ÉRYTHÈME ASSOCIÉ À LA ROSACÉE est la conséquence visible d'une vasodilatation chronique anormale du système vasculaire superficiel du visage



Contrôle du flux sanguin par les récepteurs adrénergiques, dont il existe 2 types³ :

- α responsables de la vasoconstriction
- β responsables de la vasodilatation

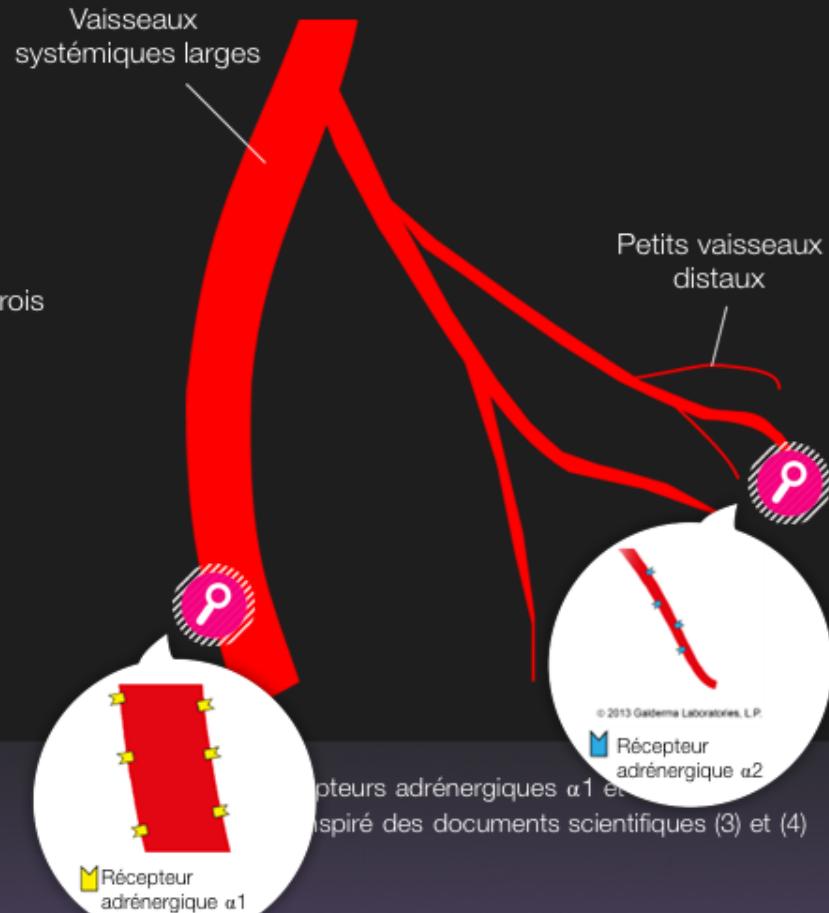


2 types de récepteurs α sont présents sur les muscles lisses des parois vasculaires :

- $\alpha 1$: sur les gros vaisseaux
- $\alpha 2$: sur les petits vaisseaux distaux



Stimulation des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques des muscles lisses vasculaires par un agoniste adrénergique => vasoconstriction des petites artères distales dans le tissu sous-cutané^{3,4}.



Impact de la rosacée chez vos patients

L'érythème de la rosacée

Comment agit Mirvaso ?

Une action ciblée, rapide et prolongée



COMMENT AGIT MIRVASO® ?



Traitement symptomatique de l'érythème facial associé à la rosacée chez l'adulte⁵.



Utilisation concomitante possible avec d'autres médicaments locaux pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée et avec des produits cosmétiques⁵.

Action rapide



Efficacité ciblée



Efficacité prolongée



Action rapide : action de vasoconstriction cutanée directe⁵.

Effet cliniquement significatif dès 30 minutes après la première application au jour 1 (critère d'évaluation secondaire – score composite de 1 point pour le succès thérapeutique pour l'EEC *et l'AEP*)⁵

EEC = Evaluation de l'Erythème par le Clinicien

AEP = Auto-Evaluation par le Patient





COMMENT AGIT MIRVASO® ?



Traitement symptomatique de l'érythème facial associé à la rosacée chez l'adulte⁵.



Utilisation concomitante possible avec d'autres médicaments locaux pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée et avec des produits cosmétiques⁵.

Action rapide



Efficacité ciblée



Efficacité prolongée



Efficacité ciblée : la brimonidine est un agoniste hautement sélectif des récepteurs α2 adrénnergiques⁵, ces récepteurs sont les plus abondants au niveau du système vasculaire cutané³.
► action directe au niveau des micro-capillaires sanguins du visage⁵

EEC = Evaluation de l'Erythème par le Clinicien

AEP = Auto-Evaluation par le Patient



Introduction

Etudes cliniques

Comment utiliser Mirvaso



GALDERMA
Committed to the future of dermatology



COMMENT AGIT MIRVASO® ?



Traitement symptomatique de l'érythème facial associé à la rosacée chez l'adulte⁵.



Utilisation concomitante possible avec d'autres médicaments locaux pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée et avec des produits cosmétiques⁵.

Action rapide



Efficacité ciblée



Efficacité prolongée



Efficacité prolongée : 12 heures d'effet au jour 29 (score composite de 2 points d'amélioration pour l'érythème pour l'EEC* et l'AEP**) après application⁵

EEC = Evaluation de l'Erythème par le Clinicien

AEP = Auto-Evaluation par le Patient



Introduction

Etudes cliniques

Comment utiliser Mirvaso



GALDERMA
Committed to the future of dermatology



COMMENT UTILISER MIRVASO®^{5,9} ?

Instruction

1

1 application par jour : appliquer un petit pois sur chacune des cinq zones du visage (le front, le menton, le nez et chaque joue). La dose quotidienne maximale est équivalente à cinq petits pois de gel soit 1 g maximum.



2

3

Mirvaso est réservé à l'application sur la peau du visage de l'adulte. Ne pas utiliser ce médicament sur d'autres parties de votre corps, surtout sur les muqueuses, par exemple vos yeux, bouche, nez ou vagin.

Ne pas avaler. Tenir hors de la portée des enfants.



Instruction

Utilisation

Introduction

Etudes cliniques

Comment
utiliser Mirvaso



GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



COMMENT UTILISER MIRVASO®^{6,9} ?

1

Instruction

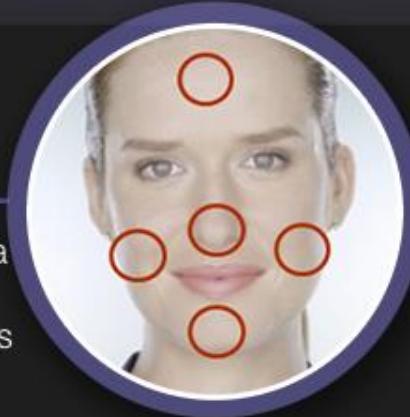
3

2

Eviter les yeux, les paupières, les lèvres, la bouche et l'intérieur du nez. En cas de contact accidentel sur ces zones, lavez-les immédiatement avec beaucoup d'eau.

Appliquer le médicament doucement et uniformément sur toutes les zones affectées.

Ne pas appliquer d'autres médicaments topiques ou des produits cosmétiques avant l'application de Mirvaso. Utiliser ces produits une fois que Mirvaso a été absorbé par la peau.



Mirvaso est réservé à l'application sur la peau du visage de l'adulte. Ne pas utiliser ce médicament sur d'autres parties de votre corps, surtout sur les muqueuses, par exemple vos yeux, bouche, nez ou vagin.

Ne pas avaler. Tenir hors de la portée des enfants.



Instruction

Utilisation

Introduction

Etudes cliniques

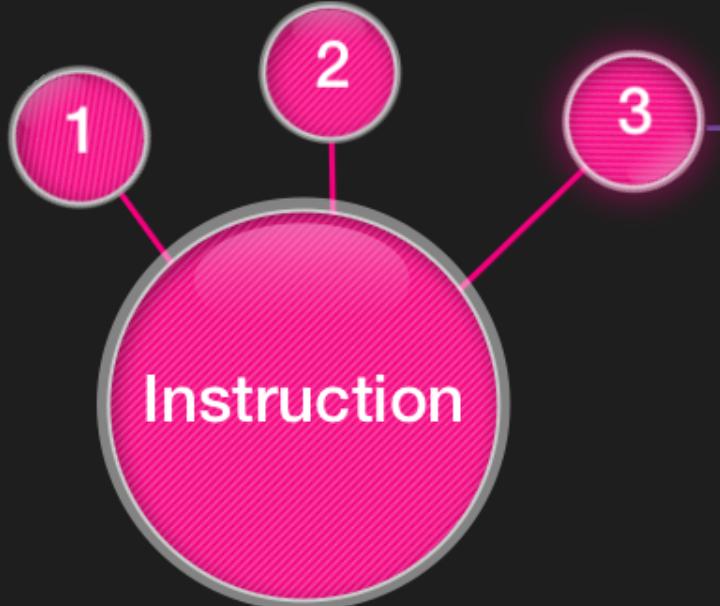
Comment
utiliser Mirvaso



GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



COMMENT UTILISER MIRVASO®^{5,9} ?



Lavez-vous les mains immédiatement après avoir appliqué Mirvaso.



Mirvaso est réservé à l'application sur la peau du visage de l'adulte. Ne pas utiliser ce médicament sur d'autres parties de votre corps, surtout sur les muqueuses, par exemple vos yeux, bouche, nez ou vagin.

Ne pas avaler. Tenir hors de la portée des enfants.



Instruction

Utilisation

Introduction

Etudes cliniques

Comment
utiliser Mirvaso



GALDERMA
Committed to the future
of dermatology

REFERENCES

L'IMPACT DE LA ROSACÉE SUR LA QUALITÉ DE VIE

La rosacée est plus qu'un problème esthétique, c'est une maladie qui peut entraîner¹ :

- ➊ Une **souffrance** des patients
- ➋ Une **altération** de la qualité de vie
- ➌ Un **préjugé** d'alcoolisme, qui est l'idée reçue la plus courante



Rapportent une amélioration
de leur qualité de vie après la mise en place

Références

1. Rosacée. Cribier B. *Encycl Med Chir, Dermatologie*, 98-825-A-10, 2000
2. Impact de la rosacée sur la vie quotidienne des patients : étude observationnelle transversale en dermatologie libérale. 185 questionnaires. Beaulieu P. et al. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Volume 139. Issue 3. March 2012, pages 222-224



Impact de la rosacée chez vos patients

L'érythème de la rosacée

Comment agit Mirvaso ?

Une action ciblée, rapide et prolongée

Introduction

Etudes cliniques

Comment utiliser Mirvaso



GALDERMA
Committed to the future of dermatology



3. Vascular Adrenoreceptors : an update.
Guimaraes S. et al. *Pharmacol Rev.*
2001;53(2):319-356
4. Central hypotensive effects of the α_2 -adrenergic receptor subtype.
MacMillan L.B. *Science* 1996;
273:801-803



Contrôle du flux sanguin par les récepteurs adrénergiques, dont il existe 2 types³ :
 α responsables de la vasoconstriction
 β responsables de la vasodilatation

Vaisseaux systémiques



2 types de récepteurs α sont présents sur les muscles lisses des parois vasculaires :
 α1 : sur les gros vaisseaux
 α2 : sur les petits vaisseaux distaux



Stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques des muscles lisses vasculaires par un agoniste adrénergique => vasoconstriction des petites artères distales dans le tissu sous-cutané^{3,4}.



Impact de la rosacée chez vos patients

L'érythème de la rosacée

Comment agit Mirvaso ?

Une action ciblée, rapide et prolongée

Introduction

Etudes cliniques

Comment utiliser Mirvaso



COMMENT AGIT MIRVASO®

- 1.
- 2.
- 3.



Brimonidine = agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques des vaisseaux sanguins cutanés^{3,7}.



Application cutanée de Brimonidine sur le visage => directe⁵



Effet non permanent : la libération de la brimonidine des vaisseaux cutanés³ ➔ il s'agit d'un traitement sys-

Références :

- 3- Vascular Adrenoreceptors: an update. Guimaraes S. et al. Pharmacol Rev. 2001;53(2):319-356
- 5- Résumé des Caractéristiques du Produit Mirvaso®
- 6- 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. Fowler J. et al. JDD 2013 ; vol 12 issue 6 : pp 650-656
- 7- Preclinical evaluation of brimonidine. Burke J. et al. Survey of Ophthalmology 1996 ; 41: S9-17



MIRVASO®
(brimonidine) topical gel, 0.33%

COMMENT AGIT MIRVASO®



Traitement symptomatique de l'érythème facial associé à l'adulte⁵.



Utilisation concomitante possible avec d'autres médicaments pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée et les rougeurs cosmétiques⁵.

Action rapide



Efficacité ciblée



Efficacité prolongée : 12 heures d'effet au jour 29 (score moyen de 2 points d'amélioration pour l'érythème pour l'EEC* et l'AEP** par application⁵)

EEC = Evaluation de l'Erythème par le Clinicien

AEP = Auto-Evaluation par le Patient

Références

3. Vascular Adrenoreceptors : an update.
Guimaraes S. *et al.* Pharmacol Rev. 2001;53(2):319-356
5. Résumé des Caractéristiques du Produit
Mirvaso®

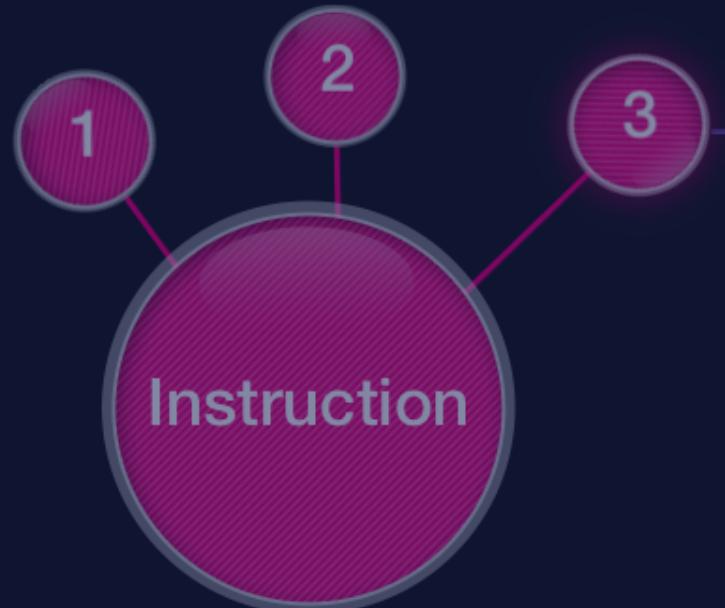




Références

5. Résumé des Caractéristiques du Produit Mirvaso®
9. Notice patient Mirvaso®

COMMENT UTILISER MIRVASO



Lavez-vous les mains immédiatement après avoir appliqué Mirvaso.

Mirvaso est réservé à l'application sur la peau du visage de l'adulte. Ne pas appliquer sur d'autres parties de votre corps, surtout sur les muqueuses, par exemple les yeux.

Ne pas avaler. Tenir hors de la portée des enfants.



MIRVASO 3 mg/g, gel – COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE – 1 g de gel contient 3,3 mg de brimonidine, équivalent à 5 mg de tartrate de brimonidine. Excipients à effet notoire : 1 g de gel contient 1 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 55 mg de propyléneglycol. Autres excipients : Carbomère, Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), Phénoxyéthanol, Glycérol, Dioxyde de titane, Propyléneglycol, Hydroxyde de sodium, Eau purifiée. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Gel aqueux opaque de couleur blanche à jaune clair. **DONNÉES CLINIQUES – Indications thérapeutiques** : Mirvaso est indiqué dans le traitement symptomatique de l'érythème facial associé à la rosacée chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : Une application par 24 heures, au moment qui convient le mieux pour le patient. La durée d'utilisation est fonction de la persistance de l'érythème facial. La dose quotidienne maximale recommandée est de 1 g de gel au total, divisé en 5 petits pois. Populations particulières : Personnes âgées. Les données d'utilisation de Mirvaso sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir aussi rubrique Effets indésirables). Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Mirvaso chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mirvaso est contre indiqué chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison d'un important risque d'effet systémique (voir rubrique Contre-indications). Des risques liés à l'absorption systémique de la brimonidine ont aussi été identifiés chez les enfants âgés de 2 à 12 ans (voir rubrique Surdosage). Mirvaso ne doit pas être utilisé chez les enfants ou adolescents âgés de 2 à 18 ans. Mode d'administration : Uniquement voie cutanée. Application cutanée d'une quantité de gel équivalente à un pois sur chacune des cinq zones du visage : front, menton, nez et joues. Mirvaso doit être appliqué délicatement et uniformément en fine couche sur l'ensemble du visage en évitant les yeux, les paupières, la bouche et la muqueuse nasale. Mirvaso ne doit être appliqué que sur le visage. Se laver les mains immédiatement après l'application du médicament. Mirvaso peut être utilisé avec d'autres médicaments pour application locale destinés au traitement des lésions inflammatoires associées à la rosacée et avec des produits cosmétiques. Ces produits ne doivent pas être appliqués immédiatement avant l'application quotidienne de Mirvaso ; ils doivent être appliqués seulement après absorption de Mirvaso par la peau. **Contre-indications** : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Enfants âgés de moins de 2 ans. Patients traités par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (par exemple la sélégiline ou la moclobémide) ou par un antidépresseur tricyclique (comme l'imipramine) ou tétracyclique (comme la maprotiline, la miansérine ou la mirtazapine) affectant la transmission noradrénergique. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Mirvaso ne doit pas être appliqué sur une peau irritée ou sur des plaies ouvertes. En cas d'irritation sévère ou d'allergie de contact, le patient devra interrompre le traitement par le médicament. Mirvaso ne doit pas être appliqué près des yeux. Mirvaso n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal ou hépatique. La tolérance de dose quotidienne élevée ou d'application quotidienne répétée n'ayant pas été évaluée, toute augmentation de la quantité et/ou de la fréquence d'application quotidienne doit être évitée. L'utilisation concomitante avec d'autres agonistes des récepteurs alpha adrénnergiques systémiques peut potentialiser les effets indésirables de cette classe de médicament chez les patients atteints des pathologies suivantes : • maladie cardio-vasculaire sévère, instable ou non contrôlée • dépression, insuffisance circulatoire cérébrale ou coronarienne, phénomène de Raynaud, hypotension orthostatique, thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger), sclérodermie, syndrome de Sjögren. Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) pouvant provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et du propyléneglycol pouvant induire une irritation cutanée. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Mirvaso est contre indiqué chez les patients traités par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou par un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique affectant la transmission noradrénergique (voir rubrique contre-indications). La possibilité d'un effet additif ou une potentialisation doit être envisagé avec les dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques). Aucune donnée n'est disponible sur les taux de catécholamines circulantes après administration de Mirvaso. Toutefois, la prudence est recommandée chez les patients prenant des substances susceptibles d'affecter le métabolisme et la recapture des amines circulantes, comme la chlorpromazine, le méthylphénidate et la réserpine. La prudence est conseillée à l'instauration (ou à la modification de la posologie) d'une substance systémique concomitante (quelle que soit sa forme pharmaceutique) susceptible d'interagir avec les agonistes des récepteurs alpha adrénnergiques ou d'interférer avec leur activité, soit les agonistes ou les antagonistes des récepteurs adrénnergiques (par exemple isoprénaline, prazosine). Chez certains patients, la brimonidine peut provoquer une baisse de la pression artérielle sans retentissement clinique. L'utilisation concomitante de la brimonidine avec des médicaments comme les antihypertenseurs et/ou les glucosides cardiotoniques doit être faite avec précaution. **Fertilité, grossesse et allaitement** : Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la brimonidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Mirvaso pendant la grossesse. Allaitement : Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excration de la brimonidine et ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau nés et nourrissons ne peut être exclu. Mirvaso ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Les études animales menées avec la brimonidine n'ont mis en évidence aucun risque particulier sur la reproduction ou le développement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Mirvaso n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques sont érythème, prurit,

rougissement et sensations de brûlure cutanée, qui ont affecté de 1,2 à 3,3 % des patients. Ces réactions sont généralement d'intensité légère à modérée, et ne nécessitent habituellement pas l'interruption du traitement. Aucune différence significative des profils de sécurité n'a été observée entre les sujets de 18 à 65 ans et les sujets de 65 ans et plus. Liste des effets indésirables sous forme de tableau : Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les données de tolérance ci-dessous sont issues des études cliniques (voir Tableau 1).

Tableau 1 – Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée, paresthésie
Affections oculaires	Peu fréquent	Œdème palpébral
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Érythème, prurit, sensation de brûlure de la peau
	Peu fréquent	Rosacée, dermatite, irritation cutanée, chaleur au niveau de la peau, dermite de contact, dermite allergique de contact, sécheresse cutanée, douleur de la peau, gêne cutanée, éruption papuleuse, acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Sensation de chaleur, sensation de froid au niveau des mains et des jambes

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr.

Surdosage : Les cas rapportés de surdosage par voie orale avec d'autres agonistes des récepteurs alpha2 ont été associés aux signes cliniques suivants : hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et convulsions. La prise en charge d'un surdosage par voie orale repose sur des mesures symptomatiques et d'accompagnement. La perméabilité des voies aériennes supérieures doit être maintenue. Aucun cas de surdosage après application cutanée n'a été signalé au cours du développement clinique de Mirvaso.

Population pédiatrique : Des effets indésirables graves ont été rapportés après ingestion accidentelle de Mirvaso par deux jeunes enfants d'un patient inclus dans une étude clinique. Les enfants ont présenté des signes cliniques compatibles avec des cas de surdosage par voie orale avec des agonistes des récepteurs alpha2 précédemment signalés chez des jeunes enfants. Un rétablissement complet en 24 heures a été rapporté chez ces 2 enfants.

– PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES – Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : autres préparations dermatologiques, autres dermatologiques, Code ATC : D11AX21.

Mécanisme d'action : La brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha2-adrénergique hautement sélectif. La brimonidine est 1 000 fois plus sélective pour les récepteurs alpha2-adrénergiques que pour les récepteurs alpha1-adrénergiques.

Effets pharmacodynamiques : L'application cutanée sur le visage d'un agoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques hautement sélectif réduit l'érythème par une vasoconstriction cutanée directe.

Efficacité et sécurité clinique : L'efficacité de Mirvaso dans le traitement de l'érythème facial modéré à sévère associé à la rosacée a été démontrée dans deux essais cliniques de même méthodologie randomisés, en aveugle, versus le véhicule de Mirvaso. L'érythème modéré à sévère a été défini par le grade 3 ou plus selon les 2 échelles suivantes : Evaluation de l'Erythème par le Clinicien (EEC) et Auto Evaluation par le Patient (AEP). Ces essais ont été menés chez 553 sujets randomisés, âgés d'au moins 18 ans traités une fois par jour pendant 4 semaines par Mirvaso ou par son véhicule. Parmi ces sujets, 539 ont complété les 29 jours de traitement. Leurs données disponibles ont été incluses dans l'analyse de l'efficacité au jour 29. La majorité de ces sujets était de phototype clair, et âgée de 18 à 65 ans. Le critère principal d'évaluation était un score composite de succès thérapeutique : le nombre de sujets présentant au jour 29 une réduction de 2 points des 2 scores EEC et AEP. Les résultats de ces deux études cliniques ont démontré que l'application de Mirvaso une fois par jour pendant 29 jours était significativement plus efficace ($p<0,001$) que le véhicule en termes de réduction de l'érythème facial associé à la rosacée (critère d'évaluation principal, voir Tableau 2). Dans le sous-groupe de patients présentant un érythème sévère au jour 1 (grade 4 d'EEC ou d'AEP) et représentant 26 % des sujets randomisés, ces résultats étaient similaires et statistiquement significatifs pour les deux études poolées ($p = 0,003$) (voir Tableau 3). De plus, une supériorité statistique a été démontrée pour Mirvaso par rapport au véhicule ($p<0,001$) chez l'ensemble des sujets en termes de rapidité d'apparition d'un effet cliniquement significatif (score composite de 1 point pour le succès thérapeutique pour l'EEC et l'AEP) 30 minutes après la première application au Jour 1 (critère d'évaluation secondaire 27,9 % vs 6,9 % dans l'Etude 1 ; 28,4 % vs 4,8 % dans l'Etude 2), et en termes d'obtention d'un effet cliniquement significatif (score composite de 1 point pour

l'EEC et l'AEP) au jour 29 (critère d'évaluation tertiaire, voir Tableau 4). EEC et AEP étaient définis comme suivants : EEC : Evaluation de l'Erythème par le Clinicien : 0 = peau blanche sans signes d'érythème, 1 = peau quasiment blanche ; rougeur minime, 2 = érythème léger ; présence d'une rougeur, 3 = érythème modéré + rougeur marquée et 4 = érythème sévère + rougeur très prononcée. AEP : Auto Evaluation par le Patient : 0 = absence de rougeur, 1 = rougeur très légère, 2 = rougeur légère, 3 = rougeur modérée et 4 = rougeur sévère

Tableau 2 : pourcentage de sujets présentant une réduction de 2 points des 2 scores EEC et AEP

Succès thérapeutique au Jour 29	Étude 1		Étude 2	
	Mirvaso gel (n=127)	Véhicule gel (n=128)	Mirvaso gel (n=142)	Véhicule gel (n=142)
3 heures après l'application	31,5 %	10,9 %	25,4 %	9,2 %
6 heures après l'application	30,7 %	9,4 %	25,4 %	9,2 %
9 heures après l'application	26,0 %	10,2 %	17,6 %	10,6 %
12 heures après l'application	22,8 %	8,6 %	21,1 %	9,9 %
Valeur de p au Jour 29	<0,001	-	<0,001	-

Tableau 3 : Pourcentage des sujets avec un érythème sévère au jour 1 (EEC ou AEP grade 4) présentant une réduction de 2 points des 2 scores EEC et AEP

Succès thérapeutique au Jour 29	Etude 1 + Etude 2	
	Mirvaso gel (n=79)	Véhicule gel (n=63)
3 heures après application	22,8 %	9,5 %
6 heures après application	26,6 %	7,9 %
9 heures après application	20,3 %	11,1 %
12 heures après application	21,5 %	4,8 %
Valeur de p au Jour 29	0,003	-

Tableau 4 : pourcentage de sujets présentant une réduction de 1 point des 2 scores EEC et AEP

Succès thérapeutique au Jour 29	Étude 1		Étude 2	
	Mirvaso gel (n=127)	Véhicule gel (n=128)	Mirvaso gel (n=142)	Véhicule gel (n=142)
3 heures après l'application	70,9 %	32,8 %	71,1 %	40,1 %
6 heures après l'application	69,3 %	32,0 %	64,8 %	43,0 %
9 heures après l'application	63,8 %	29,7 %	66,9 %	39,4 %
12 heures après l'application	56,7 %	30,5 %	53,5 %	40,1 %
Valeur de p au Jour 29	<0,001	-	<0,001	-

Aucune tendance significative sur le plan clinique n'a été observée en termes de tachyphylaxie et d'effet rebond (aggravation de l'érythème initial à l'arrêt du traitement) lors de l'utilisation de Mirvaso pendant 29 jours. Les résultats d'une étude à long terme en ouvert chez 449 patients, traitement en continu jusqu'à un an, ont confirmé que l'utilisation chronique de Mirvaso présente un intérêt en termes d'efficacité et de sécurité. Les diminutions quotidiennes de l'érythème durant le premier mois d'utilisation (mesurées avec les échelles EEC et AEP) ont été similaires à celles observées dans les essais cliniques contrôlés. Ces diminutions ont été atteintes jusqu'à 12 mois sans perte apparente d'effet dans le temps. Toutes les fréquences des effets indésirables de cette étude sont présentées dans le tableau 1 au-dessus (voir rubrique Effets indésirables), les fréquences les plus élevées apparaissaient dans les 29 premiers jours d'utilisation. La fréquence d'aucun effet indésirable n'a augmenté avec le temps, et il n'y avait aucune preuve d'augmentation du risque d'apparition d'effet indésirable spécifique avec l'utilisation à long terme de Mirvaso. L'utilisation concomitante de Mirvaso avec d'autres médicaments pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée n'a pas été évaluée systématiquement. Cependant, dans l'étude à long terme en ouvert décrite ci-dessus, l'efficacité et la sécurité de Mirvaso n'ont pas été modifiées par l'utilisation concomitante de cosmétiques ou d'autres médicaments traitant les lésions inflammatoires associées à la rosacée (par exemple méthronidazole topique, acide azélaïque topique, tétracyclines orales dont la doxycycline à faible dose) dans la sous population concernée (131/449 patients de l'étude ont utilisé en association un traitement contre la rosacée). **Population pédiatrique** : L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Mirvaso dans le traitement de la rosacée dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'utilisation dans la population pédiatrique). **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : L'absorption de la brimonidine de Mirvaso a été évaluée lors d'une étude clinique menée chez 24 sujets adultes présentant un érythème facial associé à une rosacée. Un collyre à 0,2 % de brimonidine a été administré dans l'œil pendant un seul jour à tous les sujets recrutés, puis Mirvaso a été appliqué une fois par jour sur la peau pendant 29 jours (comparaison intra individuelle de l'exposition systémique). Au Jour 1 de l'étude, tous les sujets ont reçu une goutte du collyre à 0,2 % dans chaque œil, toutes les 8 heures sur une période de 24 heures (3 doses au total). Après des applications répétées de Mirvaso sur la peau du visage, aucune accumulation du médicament n'a été mise en évidence dans le plasma tout au long de la période de traitement : les moyennes (\pm écart type) les plus élevées de la concentration plasmatique maximale (Cmax) et de l'aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24 heures (ASC_{0-24h}) étaient de 46 ± 62 pg/ml et 417 ± 264 pg.h.mL⁻¹, respectivement. Ces valeurs sont significativement plus basses (2 fois) que celles observées après un jour d'administration ophtalmique d'un collyre à 0,2 % de brimonidine. **Distribution** : La liaison de la brimonidine aux protéines n'a pas été

étudiée. **Biotransformation** : La brimonidine est largement métabolisée par le foie. **Elimination** : La brimonidine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines. **Données de sécurité préclinique** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** –**Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Ne pas congeler. **Précautions particulières d'élimination** : Pas d'exigences particulières - **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I – 30 g en tube en plastique en polyéthylène (PE)/aluminium (Al)/polyéthylène (PE) laminés munis d'une ouverture en polyéthylène haute densité (PEHD) et d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène (PP). N AMM EU/1/13/904/003 et 34009 277 965 4 8 - Non remb. Séc. Soc. Non agréé Coll. **GALDERMA INTERNATIONAL** - TOUR EUROPLAZA – LA DEFENSE 4 - 20, AVENUE ANDRE PROTHIN - 92927 LA DEFENSE CEDEX – **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 21 février 2014.