



Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact® 10 mg/ml
Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter (ml) enthält 10 mg Brivaracetam. Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 50 mg Brivaracetam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Brivaracetam kann entweder über eine intravenöse oder eine orale Anwendung begonnen werden. Bei der Umstellung von der oralen auf die intravenöse Anwendung oder umgekehrt sollten die tägliche Gesamtdosis und die Anwendungshäufigkeit beibehalten werden. Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung ist eine Alternative für Patienten, bei denen eine orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Die Dosis sollte auf zwei gleich große Dosen – eine am Morgen und eine am Abend – aufgeteilt werden. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im Dosierungsbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Es liegen keine Erfahrungen für eine zweimal tägliche intravenöse Anwendung von Brivaracetam für einen Zeitraum länger als vier Tage vor.

Vergessene Dosen

Wenn Patienten eine Dosis oder mehrere Dosen vergessen haben, wird empfohlen,

dass sie – sobald es ihnen wieder einfällt – eine Einzeldosis einnehmen und die darauf folgende Dosis zur gewohnten Zeit abends oder morgens einnehmen. Dadurch kann verhindert werden, dass die Brivaracetam-Konzentration im Plasma unter den wirksamen Spiegel fällt und dass Durchbruchanfälle auftreten.

Beendigung der Therapie

Falls Brivaracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer wöchentlichen Verringerung der Tagesdosis um 50 mg. Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Auf Grund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag sollte erwogen werden. Eine maximale Tagesdosis von 150 mg aufgeteilt auf zwei Dosen wird bei allen Stadien von Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

- Intravenöse Bolusinjektion: Brivaracetam kann ohne Verdünnung als intravenöse Bolusinjektion angewendet werden.
- Intravenöse Infusion: Brivaracetam kann mit einem kompatiblen Verdünnungsmittel verdünnt und als intravenöse Infusion über 15 Minuten angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Brivaracetam als Bolusinjektion bzw. intravenöse Infusion wurde nicht in Akutsituationen wie z. B. Status epilepticus untersucht und ist daher für solche Situationen nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken und -verhalten

Suizidgedanken und -verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika – einschließlich Brivaracetam – für verschiedene Indikationen behandelt wurden. In einer Metaanalyse randomisierter plazebokontrollierter Studien mit Antiepileptika wurde ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten festgestellt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht geklärt und anhand der vorliegenden Daten kann die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Brivaracetam nicht ausgeschlossen werden.

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Brivaracetam bei Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion vor. Dosisanpassungen werden bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Natriumgehalt

Die Injektions-/Infusionslösung enthält 0,83 mmol (bzw. 19,14 mg) Natrium je Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Levetiracetam

In klinischen Studien wurde, obwohl die Zahl der Patienten begrenzt war, kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkung mit Alkohol

In einer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungsstudie zwischen einer Einzeldosis Brivaracetam 200 mg und einer Dauerinfusion von Ethanol 0,6 g/l bei gesunden Probanden trat keine pharmakokinetische Wechselwirkung auf, aber Brivaracetam verdoppelte in etwa die Wirkung von Alkohol auf Psychomotorik, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Die gleichzeitige Einnahme von Brivaracetam und Alkohol wird nicht empfohlen.

Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Brivaracetam

In vitro-Untersuchungen legen nahe, dass Brivaracetam ein geringes Wechselwirkungspotenzial hat. Der Hauptabbaupfad von Brivaracetam erfolgt über eine CYP-unabhängige Hydrolyse. Ein zweiter Abbaupfad schließt eine Hydroxylierung ein, die über CYP2C19 vermittelt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet.

Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken Enzyminduktor Rifampicin (600 mg/Tag über 5 Tage) reduzierte bei gesunden Probanden die Brivaracetam-AUC (= area under the plasma concentration curve) um 45 %. Wenn Patienten eine Behandlung mit Rifampicin beginnen oder beenden, sollte der behandelnde Arzt eine Anpassung der Brivaracetam-Dosis in Erwägung ziehen.

Antiepileptika mit starker Enzyminduktion

Wenn Brivaracetam gleichzeitig mit stark enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) angewendet wird, sinkt die Brivaracetam-Plasmakonzentration. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich (siehe Tabelle 1).

Andere Enzyminduktoren

Andere starke Enzyminduktoren (z. B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können ebenfalls die systemische Brivaracetam-Konzentration reduzieren. Daher sollte eine Behandlung mit Johanniskraut mit Vorsicht begonnen bzw. beendet werden.

Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel

Die Anwendung von 50 bzw. 150 mg Brivaracetam/Tag beeinflusste nicht die AUC von Midazolam (metabolisiert über CYP3A4). Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP3A4-vermittelten Wechselwirkung wird als gering betrachtet.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Brivaracetam die CYP450-Isoformen außer CYP2C19 nicht oder kaum hemmt. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Diazepam), erhöhen. Bei *in vitro*-Untersuchungen induzierte Brivaracetam nicht CYP1A1/2, aber CYP3A4 und CYP2B6. *In vivo* wurde keine Induktion von CYP3A4 gefunden (siehe zuvor Midazolam). Eine Induktion von CYP2B6 wurde *in vivo* nicht untersucht. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Efavirenz), erniedrigen. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zur Bestimmung der möglichen Hemmwirkungen auf Transporter ließen den Schluss zu, dass es keine klinisch relevanten Wirkungen gab, außer für OAT3. *In vitro* hemmt Brivaracetam OAT3 mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration, die 42fach höher als die C_{max} der klinisch höchsten Dosis ist. Brivaracetam 200 mg/Tag kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen.

Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antiepileptika wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase 2–3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der placebokontrollierten Phase 2–3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien (für die Anti-

epileptika Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Topiramal) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 1 zusammengefasst (eine Zunahme wird dargestellt mit „↑“, eine Abnahme wird dargestellt mit „↓“, der Bereich unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve wird dargestellt als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration wird dargestellt als C_{max}).

Siehe unten stehende Tabelle

Carbamazepin

Brivaracetam ist ein mittelstarker, reversibler Inhibitor der Epoxidhydrilase, was zu einer erhöhten Konzentration von Carbamazepinepoxid – einem aktiven Metaboliten von Carbamazepin – führt. In kontrollierten Studien stieg die Carbamazepinepoxid-Konzentration im Plasma bei geringer Schwankungsbreite im Mittel um 37 %, 62 % und 98 % mit Brivaracetam-Dosen von jeweils 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag. Es wurden keine sicherheitsrelevanten Risiken beobachtet. Ein additiver Effekt von Brivaracetam und Valproat auf die AUC von Carbamazepinepoxid lag nicht vor.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Brivaracetam (100 mg/Tag) und einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer der beiden Substanzen. Wurde Brivaracetam gleichzeitig in einer Dosis von 400 mg/Tag (zweifache empfohlene maximale Tagesdosis) mit einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) eingenommen, wurde eine Reduzierung der AUC-Werte von Östrogen und Gestagen von 27 % bzw. 23 % ohne einen Einfluss auf die Ovulationshemmung beobachtet. Allgemein wurde keine Veränderung im zeitlichen Verlauf der Konzentrationsprofile der endogenen Marker

Tabelle 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika

Gleichzeitig angewendetes Antiepileptikum	Einfluss des Antiepileptikums auf die Brivaracetam-Plasmakonzentration	Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentration des Antiepileptikums
Carbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin – Kein Einfluss Carbamazepin – Epoxid ↑ (siehe oben) Keine Dosisanpassung erforderlich.
Clobazam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Clonazepam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lacosamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Kein Einfluss	Kein Einfluss (Monohydroxy-Derivat, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss
Phenytoin	AUC 21 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss ^a AUC 20 % ↑ ^a C_{max} 20 % ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramal	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss

^a Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.



Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Estradiol, Progesteron, LH (luteinisierendes Hormon), FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ärzte sollten mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Brivaracetam anwenden, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft). Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Brivaracetam erneut sorgfältig abgewogen werden.

Schwangerschaft

Risiko in Bezug auf Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Für alle Antiepileptika wurde gezeigt, dass bei behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen bei Kindern zwei bis drei Mal höher ist als die entsprechende Zahl von etwa 3% in der Allgemeinbevölkerung. In der behandelten Gruppe wurde unter Polytherapie ein Anstieg an Missbildungen festgestellt, es ist jedoch nicht geklärt, in welchem Ausmaß die Behandlung und/oder die Grunderkrankung dafür verantwortlich ist. Das Absetzen einer antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führen, die schädlich für die Mutter und das Ungeborene sein könnte.

Risiko in Bezug auf Brivaracetam

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brivaracetam bei Schwangeren vor. Es liegen keine Erfahrungen zum Plazentatransfer beim Menschen vor, aber es wurde bei Ratten gezeigt, dass Brivaracetam die Plazenta leicht durchdringt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Brivaracetam (siehe Abschnitt 5.3).

Brivaracetam wurde als Zusatzbehandlung in klinischen Studien eingesetzt und bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin führte es zu einer dosisabhängigen Zunahme des aktiven Metaboliten Carbamazepinepoxid (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen nur unzureichende Daten vor, um die klinische Signifikanz dieser Wirkung auf die Schwangerschaft zu bestimmen.

Aus Vorsichtsgründen sollte Brivaracetam während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich (z.B. wenn der Nutzen für die Mutter eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus übersteigt).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brivaracetam beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Brivaracetam in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall

einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinepoxid, der in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Brivaracetam auf die Fertilität vor. Bei Ratten gab es unter Brivaracetam keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brivaracetam hat einen geringen bzw. mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wegen möglicher Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit können bei manchen Patienten Somnolenz, Schwindel und andere Symptome des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten. Daher ist Patienten zu raten, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder möglicherweise gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie mit den Wirkungen von Brivaracetam auf ihre Fähigkeit, diese Aktivitäten durchzuführen, vertraut sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt haben in allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit Epilepsie 2.388 Probanden Brivaracetam erhalten, von denen 1.740 \geq 6 Monate, 1.363 \geq 12 Monate, 923 \geq 24 Monate und 569 \geq 60 Monate (5 Jahre lang) behandelt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 10%) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3%) und

Schwindel (11%). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue (8,2%) mit höherer Inzidenz berichtet. Die Art der in den ersten 7 Behandlungstagen gemeldeten Nebenwirkungen war vergleichbar mit denen, die für die gesamte Behandlungsdauer berichtet wurden.

Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 3,5%, 3,4% und 4,0% bei Patienten, die Brivaracetam randomisiert in der Dosis 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag erhielten und 1,7% bei den Patienten, denen Placebo randomisiert zugewiesen worden waren. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Brivaracetam-Therapie führten, waren Schwindel (0,8%) und Konvulsion (0,8%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der gesamten Sicherheitsdatenbank zu klinischen Studien mit Brivaracetam festgestellt wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig (\geq 1/10), häufig (\geq 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (\geq 1/1.000 bis < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie wurde bei 0,5% (6/1.099) der Brivaracetam-Patienten und 0% (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam-Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen aus klinischen Studien
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Influenza
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue

Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1.099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen bei der intravenösen Anwendung sind generell vergleichbar mit denen, die nach oraler Anwendung beobachtet werden. Unter der intravenösen Anwendung traten bei 2,8 % der Patienten Schmerzen an der Einstichstelle auf.

Offene Erweiterungsstudien

Bei Patienten, die bis zu 8 Jahre in den offenen Erweiterungsstudien nachbeobachtet wurden, war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem, das in placebokontrollierten Kurzzeit-Studien beobachtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdatenlage aus offenen Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren ist begrenzt. Insgesamt 152 Kinder (im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahre) wurden mit Brivaracetam in einer Pharmakokinetik-Studie und einer anschließenden Nachbeobachtungsstudie untersucht. Von den begrenzt verfügbaren Daten waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfer als ursächlich zum Arzneimittel erachtet wurden, Somnolenz (10 %), verminderter Appetit (8 %), Fatigue (5 %) und Gewichtsabnahme (5 %). Das Sicherheitsprofil scheint dem bekannten Profil Erwachsener zu entsprechen. Es liegen keine Daten zur Entwicklung des Nervensystems vor. Derzeit liegen keine klinischen Daten zu Neugeborenen vor.

Ältere Probanden

Von den 130 älteren Probanden, die am Phase-2/3-Entwicklungsprogramm zu Brivaracetam teilnahmen (44 mit Epilepsie), waren 100 im Alter von 65–74 Jahren und 30 im Alter von 75–84 Jahren. Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entspricht offenbar dem von jüngeren Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden

gemeldet, der eine Einzeldosis von 1.400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Brivaracetam-Überdosis. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemein unterstützende Maßnahmen umfassen. Brivaracetam wird zu weniger als 10 % mit dem Urin ausgeschieden, von einer Hämodialyse kann daher keine signifikante Verbesserung der Brivaracetam-Clearance erwartet werden (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX23

Wirkmechanismus

Brivaracetam zeigt eine hohe und selektive Affinität für das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A), ein Transmembranglykoprotein, das auf präsynaptischer Ebene in Neuronen und endokrinen Zellen gefunden wird. Obwohl die genaue Rolle dieses Proteins noch geklärt werden muss, wurde gezeigt, dass es die Exozytose von Neurotransmittern moduliert. Die Bindung an SV2A wird für den primären antikonvulsiven Wirkmechanismus von Brivaracetam gehalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (Partial Onset Seizures (POS)) wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien mit fixer Dosis bei Probanden im Alter ab 16 Jahren festgestellt. Die tägliche Brivaracetam-Dosis lag in diesen Studien zwischen 5 und 200 mg/Tag. Sämtliche Studien beinhalteten eine 8-wöchige Baseline, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase ohne Auftitrierung. 1.558 Patienten erhielten die Prüfmedikation, 1.099 davon Brivaracetam. Die Einschlusskriterien der Studie erforderten, dass die Patienten unkontrollierte fokale Anfälle trotz einer Behandlung mit gleichzeitig entweder 1 oder 2 Antiepileptika hatten. In der Baseline mussten bei den Patienten mindestens 8 fokale Anfälle aufgetreten sein. Die primären Endpunkte in den Phase-3-Studien waren die prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Placebo und die 50%ige Responderrate definiert als 50%ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline.

Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie waren Carbamazepin (40,6 %), Lamotrigin (25,2 %), Valproat (20,5 %), Oxcarbazepin (16,0 %), Topiramat (13,5 %), Phenytoin (10,2 %) und Levetiracetam (9,8 %). Die Anfallshäufigkeit bei Baseline über alle 3 Studien war im Median 9 Anfälle in 28 Tagen. Die Epilepsiedauer betrug bei den Patienten im Mittel etwa 23 Jahre.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 auf Seite 5 zusammengefasst. Insgesamt gesehen, war Brivaracetam in einer Dosis zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag wirksam als Zusatzbehandlung für

fokale Anfälle bei Patienten im Alter ab 16 Jahren.

In den klinischen Studien war eine Reduktion der Anfallshäufigkeit höher mit der Dosis 100 mg/Tag als mit 50 mg/Tag im Vergleich zu Placebo. Neben einer dosisabhängigen Zunahme der Häufigkeit von Somnolenz und Fatigue, hatte Brivaracetam 50 mg/Tag und 100 mg/Tag ein vergleichbares Sicherheitsprofil einschließlich ZNS-bedingter Nebenwirkungen sowie bei Langzeitanwendung.

Abbildung 1 auf Seite 5 zeigt den Prozentsatz von Patienten (ausgeschlossen davon Patienten, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten) nach Kategorie der Reduktion der Häufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage gegenüber Baseline in allen 3 Studien. Patienten mit einer Erhöhung der Häufigkeit fokaler Anfälle von mehr als 25 % sind links als „schlechter“ dargestellt. Patienten mit einer Verbesserung der prozentualen Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline sind in den vier Kategorien rechts dargestellt. Die prozentualen Anteile von Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallshäufigkeit waren 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % und 37,8 % für Placebo, 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag.

In einer gepoolten Auswertung von drei Zulassungsstudien wurden keine Unterschiede bei der Wirksamkeit (gemessen als 50 % Responderrate) innerhalb des Dosisbereichs 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag beobachtet, wenn Brivaracetam zusammen mit induzierenden oder nicht-induzierenden Antiepileptika verabreicht wurde. In den klinischen Studien erreichten 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) und 4,0 % (10/249) der Patienten Anfallsfreiheit unter Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag während der 12-wöchigen Behandlungsdauer, verglichen mit 0,5 % (2/418) unter Placebo.

Eine Verbesserung der prozentualen Reduktion der medianen Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline wurde bei Patienten mit Anfällen vom Typ IC (sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) unter Behandlung mit Brivaracetam beobachtet (66,6 % (n = 62), 61,2 % (n = 100) und 82,1 % (n = 75) der Patienten unter Behandlung mit Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag, verglichen mit Placebo 33,3 % (n = 115)).

Die Wirksamkeit von Brivaracetam in der Monotherapie wurde nicht untersucht. Brivaracetam wird nicht zur Anwendung in der Monotherapie empfohlen.

Behandlung mit Levetiracetam

In zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase 3-Studien wurde Levetiracetam gleichzeitig als Antiepileptikum bei etwa 20 % der Patienten angewendet. Obwohl die Zahl der Probanden begrenzt ist, wurde kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten, was möglicherweise an der Konkurrenz der SV2A-Bindungsstelle liegen kann. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet.



Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Tabelle 2: Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse für die Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage

Studie	Plazebo	Brivaracetam * Statistisch signifikant (p-Wert)		
		50 mg/Tag	100 mg/Tag	200 mg/Tag
	n = 418	n = 161	n = 332	n = 249
Studie N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50 % Responderrate	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	22,0* (p = 0,0040)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responderrate	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p = 0,023)	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	9,2 (p = 0,0274)	20,5 ⁽²⁾ (p = 0,0097)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % Responderrate	21,6	~	38,9 (p < 0,001)	37,8 (p < 0,001)
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

n = randomisierte Patienten, die mindestens 1 Dosis der Prüfmedikation erhalten haben

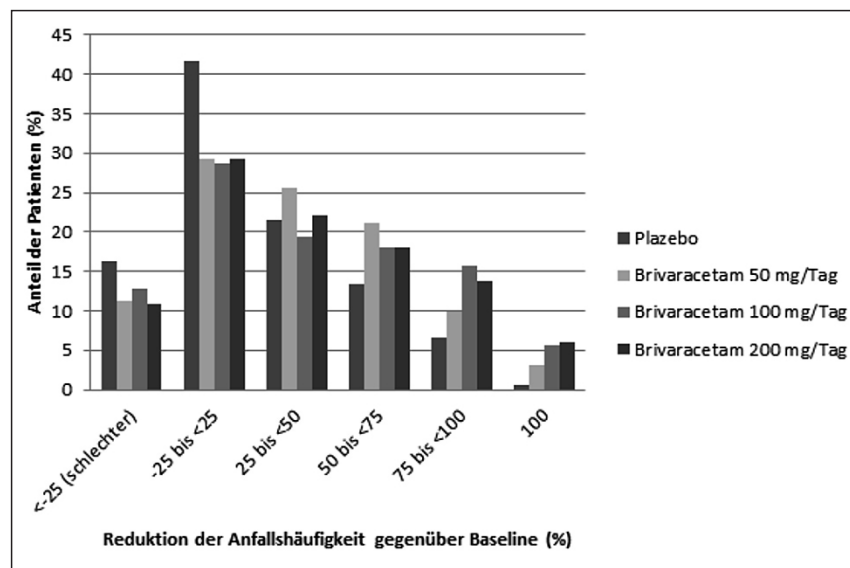
~ Dosis nicht untersucht

* Statistisch signifikant

⁽¹⁾ Annähernd 20 % der Patienten erhielten gleichzeitig Levetiracetam

⁽²⁾ Das primäre Ergebnis für N01252 erreichte mit dem sequenziellen Testverfahren keine statistische Signifikanz. Die 100 mg/Tag Dosis war nominell signifikant.

Abb. 1: Anteil der Patienten nach Kategorie des Ansprechens der Anfälle auf Brivaracetam und Plazebo über alle drei doppelblinden Zulassungsstudien über 12 Wochen



In einer dritten Studie zeigte eine vorab definierte Auswertung von Patienten, die zuvor Levetiracetam erhalten hatten, die Wirksamkeit von 100 mg/Tag und 200 mg/Tag im Vergleich zu Plazebo. Die an diesen Patienten beobachtete geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten, die Levetiracetam naiv waren, ist wahrscheinlich auf die größere Zahl vorheriger eingesetzter Antiepileptika und die höhere Anfallsfrequenz bei Baseline zurückzuführen.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

An drei doppelblinden, plazebokontrollierten Zulassungsstudien nahmen 38 ältere Patienten im Alter zwischen 65 und 80 Jahren teil. Obwohl die Daten begrenzt sind, war die Wirksamkeit mit der von jüngeren Probanden vergleichbar.

Offene Erweiterungsstudien

Über alle Studien wurden 81,7 % der Patienten, welche die randomisierten Studien abgeschlossen hatten, in die offenen Lang-

zeiterweiterungsstudien aufgenommen. Seit Eintritt in die randomisierten Studien waren 5,3 % der Probanden, die Brivaracetam 6 Monate lang erhalten hatten (n = 1.500), anfallsfrei, verglichen mit 4,6 % und 3,7 % der Probanden, bei denen die Einnahme über 12 Monate (n = 1.188) bzw. 24 Monate (n = 847) erfolgte. Da ein großer Anteil der Probanden (26 %) die offenen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit beendeten, könnte ein Selektionsbias aufgetreten sein, da die Probanden, die in der Studie verblieben, besser auf die Behandlung ansprachen als diejenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2). Brivaracetam wurde bei diesen Patienten in einer offenen Kurzzeit-Pharmakokinetikstudie und einer noch laufenden offenen Erweiterungsstudie bei 152 Probanden im Alter von 1 Monat bis 16 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brivaracetam eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Epilepsie mit fokalen Anfällen gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Brivaracetam Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Lösung zur intravenösen Injektion weisen dieselbe AUC auf, während die maximale Plasmakonzentration

Briviac[®] 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



nach intravenöser Anwendung etwas höher ist. Die Pharmakokinetik von Brivacetam ist linear und zeitunabhängig, mit einer niedrigen intra- und interindividuellen Variabilität, außerdem ist die Resorption vollständig, die Proteinbindung sehr niedrig, die Ausscheidung über die Nieren erfolgt nach ausgiebiger Biotransformation und es hat pharmakologisch nicht aktive Metaboliten.

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Brivacetam rasch und vollständig resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 100 %. Der t_{\max} für Tabletten, die ohne Nahrung eingenommen werden, beträgt im Median 1 Stunde (t_{\max} -Bereich liegt bei 0,25 bis 3 Std.).

Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamt die Resorptionsrate (im Median t_{\max} 3 Std.) und reduzierte die maximale Plasmakonzentration (37 % niedriger) von Brivacetam, während das Ausmaß der Resorption unverändert blieb.

Verteilung

Brivacetam wird schwach (≤ 20 %) an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5 l/kg; dieser Wert kommt dem des gesamten Körperwasser recht nahe.

Aufgrund seiner Lipophilie (Log P) verfügt Brivacetam über eine hohe Membranpermeabilität.

Biotransformation

Brivacetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. *In vitro* wird die Hydroxylierung von Brivacetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu den gleichen hydroxylierten Säure abgebaut. *In vivo* ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-fache verringert, während Brivacetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

Elimination

Brivacetam wird hauptsächlich über Stoffwechselung und Ausscheidung mit dem Urin eliminiert. Mehr als 95 % der Dosis, einschließlich Metaboliten, werden innerhalb von 72 Stunden nach Einnahme mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % wird über den Stuhl und weniger als 10 % Brivacetam werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit im Plasma ($t_{1/2}$) beträgt etwa 9 Stunden. Die gesamte Plasmaclearance bei Patienten wurde auf 3,6 l/Std. geschätzt.

Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich von 10 mg bis mindestens 600 mg proportional zur Dosis.

Arzneimittelwechselwirkungen

Brivacetam wird über mehrere Stoffwechselwege abgebaut, einschließlich renaler Exkretion, CYP-unabhängige Hydrolyse und CYP-vermittelte Oxidation. *In vitro* ist Brivacetam kein Substrat des humanen P-Glycoproteins (P-gp), der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP) 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der Organischen Anionen-Transporter-Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivacetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 und 3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte.

In vitro hemmt Brivacetam nicht CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivacetam nicht CYP1A2.

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

In einer Studie bei älteren Probanden (im Alter von 65 bis 79 Jahre; Kreatinin-Clearance 53 bis 98 ml/Min./1,73 m²), die Brivacetam 400 mg/Tag auf zwei Gaben pro Tag verteilt erhielten, betrug die Halbwertszeit von Brivacetam im Plasma 7,9 Stunden bzw. 9,3 Stunden in den Altersgruppen 65 bis 75 bzw. > 75 Jahre. Die Steady-State-Plasmaclearance von Brivacetam (0,76 ml/Min./kg) war mit den Werten von gesunden jungen männlichen Probanden vergleichbar (0,83 ml/Min./kg) (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Studie bei Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min./1,73 m² und nicht dialysepflichtig) ergab, dass der AUC-Wert von Brivacetam im Plasma im Vergleich zu gesunden Probanden mäßig erhöht war (+ 21 %), während die AUC-Werte der Säure-, Hydroxy- und Hydroxysäure-Metaboliten um das 3-, 4- bzw. 21-fache erhöht waren. Die renale Clearance dieser nicht-aktiven Metaboliten war um das 10-fache reduziert. Der Hydroxysäure-Metabolit führte in den nicht-klinischen Studien zu keinen Sicherheitsbedenken. Brivacetam wurde nicht bei Hämodialyse-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer pharmakokinetischen Studie bei Probanden mit Leberzirrhose (Child-Pugh Grad A, B und C) wurden vergleichbare Zunahmen der Konzentration von Brivacetam unabhängig vom Schweregrad der Krankheit (50 %, 57 % und 59 %) im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie bei 99 Probanden im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren unter Behandlung mit Brivacetam Lösung zum Einnehmen wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis verhielten. Aus Populations-Pharmako-

kinetik-Modellen geht hervor, dass die Dosis 2,0 mg/kg zweimal täglich dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergibt wie bei Erwachsenen, die 100 mg zweimal täglich erhalten.

Körpergewicht

Eine Reduzierung der Steady-State-Plasmakonzentration um 40 % wurde über einen Körpergewichtsbereich von 46 kg bis 115 kg geschätzt. Dies wird jedoch nicht als klinisch relevanter Unterschied betrachtet.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik von Brivacetam wurde in einem Populations-Pharmakokinetik-Modell mit Epilepsie-Patienten nicht signifikant durch die ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Asiaten) beeinflusst. Die Zahl der Patienten mit anderem ethnischen Hintergrund war begrenzt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Der EC50 (Brivacetam-Konzentration im Plasma, die 50 % des maximalen Effekts entspricht) wurde auf 0,57 mg/l geschätzt. Diese Plasmakonzentration liegt leicht über der medianen Konzentration, die nach Brivacetam-Dosen von 50 mg/Tag erreicht wird. Eine weitere Anfallsreduktion wird durch eine Dosiserhöhung auf 100 mg/Tag erzielt und erreicht ein Plateau bei 200 mg/Tag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Sicherheitspharmakologie waren die deutlichsten Wirkungen ZNS-bezogen (vor allem vorübergehende ZNS-Depression und reduzierte spontane Bewegungsaktivität), die bei einem Vielfachen (mehr als dem 50fachen) der pharmakologisch aktiven Dosis von 2 mg/kg Brivacetam lagen. Lern- und Gedächtnisfunktion wurden von Brivacetam nicht beeinträchtigt.

Ergebnisse, die nicht in klinischen Studien, aber in „Repeat-Dose“-Toxizitätsstudien an Hunden mit ähnlicher Exposition wie der klinischen Plasma-AUC beobachtet wurden, waren hepatotoxische Effekte (vor allem Porphyrie). Jedoch lassen die toxikologischen Daten, die bei Brivacetam und einer strukturverwandten Substanz gesammelt wurden, darauf schließen, dass die Leberveränderungen beim Hund über Mechanismen zustande kommen, die für den Menschen nicht relevant sind. Keine unerwünschten Leberveränderungen wurden bei Ratten und Affen nach Langzeitanwendung von Brivacetam (5- bis 42fach über der klinischen Exposition (AUC)) festgestellt. Bei Affen traten ZNS-Symptome (Niederlegen, Gleichgewichtsstörungen, ungeschickte Bewegungen) bei einer C_{\max} 64fach über der klinischen C_{\max} auf, die mit der Zeit weniger erkennbar waren.

In Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen auf kein onkogenes Potenzial hin.



Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Hingegen zeigten die Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, die als nicht-genotoxisch in der Wirkung bewertet wurde und die mit einer Phenobarbital-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8fache über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in vergleichbaren maternalen Plasmakonzentrationen über.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

Untersuchungen an Jungtieren

Bei jungen Ratten führte Brivaracetam in der 6- bis 15fachen über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis zu Entwicklungsstörungen (d. h. Mortalität, klinische Zeichen, reduziertes Körpergewicht und geringeres Gehirngewicht). Nebenwirkungen auf die ZNS-Funktion oder die Ergebnisse neuropathologischer und hirn-histopathologischer Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen in der 6fachen über der klinischen Exposition (AUC) mit denen bei erwachsenen Tieren vergleichbar. In keiner dieser Untersuchungen traten unerwünschte Wirkungen auf die normalen Entwicklungs- oder Reifungsendpunkte auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Verdünnung von Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung mit den in Abschnitt 6.6 genannten Verdünnungsmitteln wurde eine physikalische Kompatibilität und chemische Stabilität für 24 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C bei Aufbewahrung in PVC- oder Polyolefin-Beuteln nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung nach Verdünnung sofort verwendet werden. Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Injektions-/Infusionslösung ist abgefüllt in Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit einem nominellen Rauminhalt von 6 ml, die mit silikonisierten Brombutyl-Gummistopfen und Siegelkappen zum Abreißen aus Aluminium/Polypropylen verschlossen sind. Eine Durchstechflasche zur einmaligen Entnahme enthält ein entnehmbares Volumen von nicht weniger als 5 ml Injektions-/Infusionslösung.

Eine Faltschachtel enthält 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Bei Anwesenheit von Partikeln oder Verfärbung darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung ist physikalisch kompatibel und chemisch stabil, wenn es mit den folgenden Verdünnungsmitteln gemischt wird.

Verdünnungsmittel

- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %)
- Ringer-Lactat-Injektionslösung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173 48 4848
Telefax: 02173 48 4841

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt