

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg comprimate filmate
Briviact 25 mg comprimate filmate
Briviact 50 mg comprimate filmate
Briviact 75 mg comprimate filmate
Briviact 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Briviact 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

Briviact 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

Briviact 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

Briviact 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

Briviact 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Briviact 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține lactoză 88 mg.

Briviact 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 25 mg conține lactoză 94 mg.

Briviact 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține lactoză 189 mg.

Briviact 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 75 mg conține lactoză 283 mg.

Briviact 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză 377 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Briviact 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, având diametru de 6,5 mm și marcate cu "U10" pe una dintre fețe.

Briviact 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare gri, având dimensiunile de 8,9 mm x 5,0 mm și marcate cu "u25" pe una dintre fețe.

Briviact 50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, având dimensiunile de 11,7 mm x 6,6 mm și marcate cu "u50" pe una dintre fețe.

Briviact 75 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare violet, având dimensiunile de 13,0 mm x 7,3 mm și marcate cu "u75" pe una dintre fețe.

Briviact 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare verde-gri, având dimensiunile de 14,5 mm x 8,1 mm și marcate cu "u100" pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Briviact este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Doza inițială recomandată	Doza de întreținere recomandată	Intervalul de doze terapeutice*
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți		
50 mg/zi (sau 100 mg/zi)**	100 mg/zi	50 - 200 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)**	2 mg/kg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)**	2,5 mg/kg/zi	1 - 5 mg/kg/zi

* În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficiente.

** În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuate de către medic

Adulți

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze eficiente de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

Întreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.

Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivacetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).

După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Experiența clinică la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu afecțiune renală în stadiu terminal care necesită dializă. Pe baza datelor la adulți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu funcție renală deteriorată. Nu sunt disponibile date provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La pacienții cu insuficiență hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Vârsta și greutatea corporală	Doza inițială recomandată	Doza zilnică maximă recomandată
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți	50 mg/zi	150 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg	1 mg/kg/zi	3 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg	1 mg/kg/zi	4 mg/kg/zi

Pacienți copii cu vârsta sub 2 ani

Eficacitatea brivaracetam la pacienții copii cu vârsta sub 2 ani nu a fost încă stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu pot fi emise recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de brivaracetam trebuie administrate pe cale orală, înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, și pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi sau pacienții pentru care doza nu poate fi obținută cu utilizarea de comprimate întregi trebuie să utilizeze Briviact 10 mg/ml soluție orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitatea la substanța activă, la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideație suicidară și comportament suicidar

Ideația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice (MAE), inclusiv brivaracetam, în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Nu se cunoaște mecanismul acestui risc, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru brivaracetam.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidală și comportament suicidal și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidală și comportament suicidal. Vezi și pct. 4.8, datele la copii și adolescenți.

Insuficiență hepatică

Datele clinice privind utilizarea brivaracetam la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă sunt limitate. Se recomandă ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot pune viața în pericol sau care pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu brivaracetam. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie sfătuiți cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne sau simptome ce sugerează astfel de reacții, administrarea brivaracetamului trebuie oprită imediat și un tratament alternativ trebuie luat în considerare.

Excipienți

Intoleranță la lactoză

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conțin sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii formale privind interacțiunile doar la adulți.

Interacțiuni farmacodinamice

Tratament concomitent cu levetiracetam

În studiile clinice, cu toate că datele sunt limitate, nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate (vezi pct. 5.1).

Interacțiune cu alcoolul etilic

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică între brivaracetam 200 mg monodoză și etanol 0,6 g/l perfuzie continuă la subiecții sănătoși, nu au existat interacțiuni farmacocinetice, însă brivaracetam aproape a dublat efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii brivaracetam

Datele *in vitro* sugerează că brivaracetam prezintă un potențial de interacțiune redus. Principala cale de metabolizare a brivaracetamului este prin hidroliză independentă de CYP. O a doua cale de metabolizare implică hidroxilarea mediată de CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut. Sunt disponibile date clinice limitate care

sugerează faptul că administrarea concomitentă de canabidiol poate crește expunerea plasmatică la brivaracetam, posibil prin intermediul inhibării CYP2C19, însă relevanța clinică este incertă.

Rifampicină

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic (600 mg/zi timp de 5 zile), a redus aria de sub curba concentrației plasmatice de brivaracetam (ASC) cu 45%. Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

MAE puternic inductoare enzimatic

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatic (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei (vezi tabelul 1).

Alți inductori enzimatici

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Brivaracetam administrat în doze de 50 sau 150 mg/zi nu a afectat ASC a midazolamului (metabolizat de CYP3A4). Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut.

Studiile *in vitro* au arătat că brivaracetam determină o inhibare scăzută a izoformelor CYP450 sau nu le inhibă deloc cu excepția CYP2C19. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam). La testarea *in vitro* brivaracetam nu a indus CYP1A1/2, dar a indus ușor CYP3A4 și CYP2B6. Nu s-a detectat inducerea CYP3A4 *in vivo* (vezi midazolam mai sus). Nu s-a investigat inducerea CYP2B6 *in vivo* și brivaracetam poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2B6 (de exemplu efavirenz). Studiile de interacțiune pentru a determina efectele inhibitorii potențiale asupra transportorilor au concluzionat că nu au existat efecte relevante clinic *in vitro* cu excepția OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibă OAT3, jumătatea concentrației inhibitorii maxime fiind de 42 de ori mai mare decât C_{max} la doza clinică maximă. Brivaracetam 200 mg/zi poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OAT3.

Medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între brivaracetam (50 mg/zi până la 200 mg/zi) și alte MAE au fost investigate în cadrul unei analize cumulate a concentrațiilor plasmatice de medicament din toate studiile clinice de fază 2-3 într-o analiză farmacocinetică a populației din studiile de fază 2-3, controlate placebo și în studiile dedicate privind interacțiunile între medicamente (pentru următoarele medicamente: carbamazepină, lamotrigină, fenitoină și topiramat). Efectul interacțiunilor asupra concentrației plasmatice este prezentat pe scurt în tabelul 1 (creștere indicată de simbolul „↑” și scădere indicată de simbolul „↓”, aria de sub curba concentrației plasmatice față de curba „ASC”, concentrația maximă observată exprimată ca C_{max}).

Tabelul 1: Interacțiuni farmacocinetice între brivaracetam și alte MAE

MAE administrat concomitent	Influența MAE asupra concentrației plasmatice de brivaracetam	Influența brivaracetam asupra concentrației plasmatice de MAE
Carbamazepină	ASC 29% ↓ C _{max} 13% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Carbamazepină - Nu există Carbamazepină-epoxid ↑ (Vezi mai jos) Nu sunt necesare ajustări de doză.
Clobazam	Nu există date disponibile	Nu există
Clonazepam	Nu există date disponibile	Nu există
Lacosamidă	Nu există date disponibile	Nu există
Lamotrigină	Nu există	Nu există
Levetiracetam	Nu există	Nu există
Oxcarbazepină	Nu există	Nu există (monohidroxi derivat, MHD)
Fenobarbital	ASC 19% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există
Fenitoină	ASC 21% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există ^a ASC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nu există date disponibile	Nu există
Topiramat	Nu există	Nu există
Acid valproic	Nu există	Nu există
Zonisamidă	Nu există date disponibile	Nu există

^a bazat pe un studiu care a implicat administrarea unei doze care depășește doza terapeutică de brivaracetam de 400 mg/zi.

Carbamazepină

Brivaracetam este un inhibitor reversibil moderat al epoxid hidrolazei care determină o concentrație crescută de epoxi-carbamazepină, un metabolit activ al carbamazepinei. În studiile clinice controlate, concentrația plasmatică de epoxi-carbamazepină a crescut cu o medie de 37%, 62% și 98%, cu o variație minoră pentru dozele de brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi. Nu s-au observat riscuri privind siguranța. Brivaracetamul și valproatul nu au avut efect cumulativ asupra ASC pentru epoxi-carbamazepină.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a brivaracetamului (100 mg/zi) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg) nu a influențat farmacocinetica nici uneia dintre substanțe. La administrarea concomitentă a brivaracetamului în doză de 400 mg/zi (dublul dozei zilnice maxime recomandate) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg), s-a observat o reducere a valorilor ASC pentru estrogen și progesteron cu 27%, respectiv 23%, fără impact asupra supresiei ovulației. Nu au existat în general modificări în profilurile concentrație-timp ale markerilor endogeni estradiol, progesteron, hormon luteinizant (LH), hormon de stimulare foliculară (FSH) și globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Medicii vor aborda aspectele de planificare familială și contracepție alături de femeile aflate la vârstă fertilă care iau brivaracetam (vezi pct. Sarcină).

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, utilizarea brivaracetamului va trebui să fie reevaluată cu atenție.

Sarcină

Risc în legătură cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general

Pentru toate medicamentele antiepileptice, s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prezintă o prevalență a malformațiilor de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care primește tratament, a fost observată o creștere a malformațiilor atunci când a fost folosită politerapia, cu toate că gradul în care tratamentul și/sau boala subiacentă sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat. Întreruperea tratamentelor antiepileptice poate conduce la exacerbarea bolii, ceea ce ar putea dăuna mamei și fătului.

Risc în legătură cu brivaracetamul

Datele privind utilizarea brivaracetam la femeile însărcinate sunt limitate. Nu există date privind transferul placentar la oameni, însă s-a demonstrat că brivaracetam trece prin placentă la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni. Studiile efectuate la animale nu au detectat niciun potențial teratogen al brivaracetamului (vezi pct. 5.3).

În studiile clinice, brivaracetam a fost utilizat ca tratament adjuvant, iar atunci când a fost utilizat alături de carbamazepină, a indus o creștere asociată cu doza a concentrației de metabolit activ, epoxi-carbamazepină (vezi pct. 4.5). Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică a acestui efect în sarcină.

Ca măsură de precauție, brivaracetam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar din punct de vedere clinic (dacă beneficiul terapeutic al mamei depășește în mod clar riscul potențial pentru făt).

Alăptare

Brivaracetam se excretă în laptele matern uman. Se va decide dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu brivaracetam, luând în considerare beneficiul pe care îl aduce medicamentul mamei. În cazul administrării concomitente de brivaracetam și carbamazepină, cantitatea de epoxi-carbamazepină excretată în laptele matern ar putea crește. Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul brivaracetamului asupra fertilității la oameni. La șobolani, brivaracetam nu a avut efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brivaracetam are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta somnolență, amețeală și alte simptome la nivelul sistemului nervos central (SNC). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se vor familiariza cu efectele brivaracetamului asupra capacității lor de a desfășura astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (>10%), în cazul administrării brivaracetam, au fost: somnolență (14,3%) și amețeală (11,0%). Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Somnolența și oboseala au fost raportate cu o incidență mai mare odată cu creșterea dozei.

Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 3,5%, 3,4% și 4,0% pentru pacienții randomizați la brivaracetam la doze de 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi și 1,7% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu brivaracetam au fost amețea (0,8%) și convulsiile (0,8%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei bazei de date referitoare la siguranță a trei studii controlate cu placebo, cu doză fixă, la subiecți cu vârstă ≥ 16 ani și după punerea pe piață sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	gripă
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	hipersensibilitate de tip I
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	scăderea poftei de mâncare
Tulburări psihice	Frecvente	depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	ideație suicidară, tulburări psihice, agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	amețeală, somnolență
	Frecvente	convulsie, vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	infecții ale căilor respiratorii superioare, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	greață, vărsături, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	sindromul Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	oboseală

⁽¹⁾ Reacții adverse raportate după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenia a fost raportată la 0,5% (6/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0% (0/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Patru dintre acești subiecți prezentau valori scăzute ale neutrofilelor la momentul inițial și au prezentat o scădere suplimentară a numărului de neutrofile după inițierea tratamentului cu brivaracetam. Niciunul dintre cele 6 cazuri de neutropenie nu a fost sever, nu a necesitat tratament special și nu a condus la întreruperea tratamentului cu brivaracetam și niciunul nu a prezentat infecții asociate.

Ideația suicidară a fost raportată la 0,3% (3/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0,7% (3/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice derulate pe termen scurt la pacienții epileptici tratați cu brivaracetam, nu au existat cazuri de sinucidere și tentative de suicid, însă ambele au fost raportate în studii de extensie deschise (vezi pct. 4.4).

Reacții sugestive pentru hipersensibilitate imediată (de tip I) au fost raportate la un număr mic de pacienți tratați cu brivaracetam (9/3022) în timpul studiilor clinice.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al brivaracetamului observat la copii începând cu vârsta de 1 lună a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți. În studiile în regim deschis, necontrolate, pe termen lung, ideea suicidară a fost raportată la 4,7% dintre pacienții copii și adolescenți evaluați, începând cu vârsta de 6 ani (mai frecvent la adolescenți), comparativ cu 2,4% din adulți, iar tulburările comportamentale au fost raportate la 24,8% din pacienții copii și adolescenți, comparativ cu 15,1% din adulți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la încetarea administrării medicației de studiu. O reacție adversă suplimentară raportată la copii a fost hiperactivitatea psihomotorie (4,7%).

Nu a fost identificat un tipar specific al evenimentelor adverse (EA) la copiii cu vârsta între 1 lună și < 4 ani comparativ cu grupele de copii și adolescenți de vârste mai mari. Nu au fost identificate informații semnificative privind siguranța care să indice incidența în creștere a vreunui EA anume la această grupă de vârstă. Deoarece datele disponibile la copiii cu vârsta sub 2 ani sunt limitate, brivaracetamul nu este indicat în acest interval de vârstă. Datele clinice disponibile la nou-născuți sunt limitate.

Vârstnici

Dintre cei 130 pacienți vârstnici, înrolați în programul de dezvoltare de fază 2/3 cu brivaracetam (44 cu epilepsie), 100 aveau vârsta de 65-74 ani, iar 30 aveau vârsta de 75-84 ani. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici pare a fi similar cu cel observat la pacienții adulți mai tineri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența clinică în ceea ce privește supradozajul cu brivaracetam la om este limitată. Somnolența și amețeala au fost raportate la un voluntar sănătos la care s-a administrat o singură doză de 1400 mg de brivaracetam.

În cazul supradozajului cu brivaracetam au fost raportate următoarele reacții adverse: greață, vertij, tulburare de echilibru, anxietate, fatigabilitate, iritabilitate, agresivitate, insomnie, depresie și ideea suicidară în cadrul experienței după punerea pe piață. În general, reacțiile adverse asociate cu supradozajul de brivaracetam au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu brivaracetam. Tratamentul administrat în cazul unui supradozaj trebuie să includă măsuri generale de susținere. Deoarece mai puțin de 10% din brivaracetam se elimină în urină, nu se preconizează că hemodializa va îmbunătăți semnificativ clearance-ul brivaracetamului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX23

Mecanism de acțiune

Brivaracetam manifestă o afinitate înaltă și selectivă pentru proteina 2A din veziculele sinaptice (SV2A), o glicoproteină transmembranară prezentă la nivel presinaptic în neuroni și în celule endocrine. Cu toate că rămâne ca rolul exact al acestei proteine să fie elucidat, s-a demonstrat că modulează exocitoza neurotransmițătorilor. Legarea la SV2A este considerată principalul mecanism de activitate anticonvulsivantă a brivaracetamului.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea brivaracetam ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale (POS) a fost stabilită în 3 studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu doze fixe, multicentrice, la pacienți cu vârsta de 16 ani și peste. În aceste studii, doza zilnică de brivaracetam a variat între 5 și 200 mg/zi. Toate studiile au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 12 săptămâni, fără creștere treptată a dozelor. Din cei 1558 pacienți ce au primit medicamente în cadrul studiului, 1099 au primit brivaracetam. Criteriile de înrolare în studiu impuneau ca pacienții să prezinte convulsii necontrolate cu debut parțial în ciuda tratamentului cu 1 sau 2 MAE concomitente. În cursul perioadei inițiale, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut cel puțin 8 crize convulsive parțiale. Criteriile de evaluare finală principale, din studiile de fază 3, au fost reducerea procentuală a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de placebo și proporția respondenților 50% pe baza unei reduceri de 50% a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial.

Cele mai frecvente MAE, luate la momentul intrării în studiu, au fost carbamazepină (40,6%), lamotrigină (25,2%), valproat (20,5%), oxcarbazepină (16,0%), topiramat (13,5%), fenitoină (10,2%) și levetiracetam (9,8%). Frecvența mediană a crizelor la momentul inițial, în cele 3 studii, a fost de 9 crize convulsive per 28 de zile. Pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 23 ani. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. În general, brivaracetamul administrat în doze cuprinse între 50 mg/zi și 200 mg/zi, a fost eficient ca tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste.

Tabelul 2: Rezultatele cheie de eficacitate privind frecvența crizelor convulsive parțiale pe o perioadă de 28 de zile

Studiu	Placebo	Brivaracetam		
		* Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
Studiul N01253 ⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Proporția respondenților 50%	16,7	32,7* (p=0,0015)	~	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studiul N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Proporția respondenților 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studiul N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Proporția respondenților 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pacienți randomizați care au primit cel puțin 1 doză de medicament investigat

~ Doze nestudiate

* Semnificativ statistic

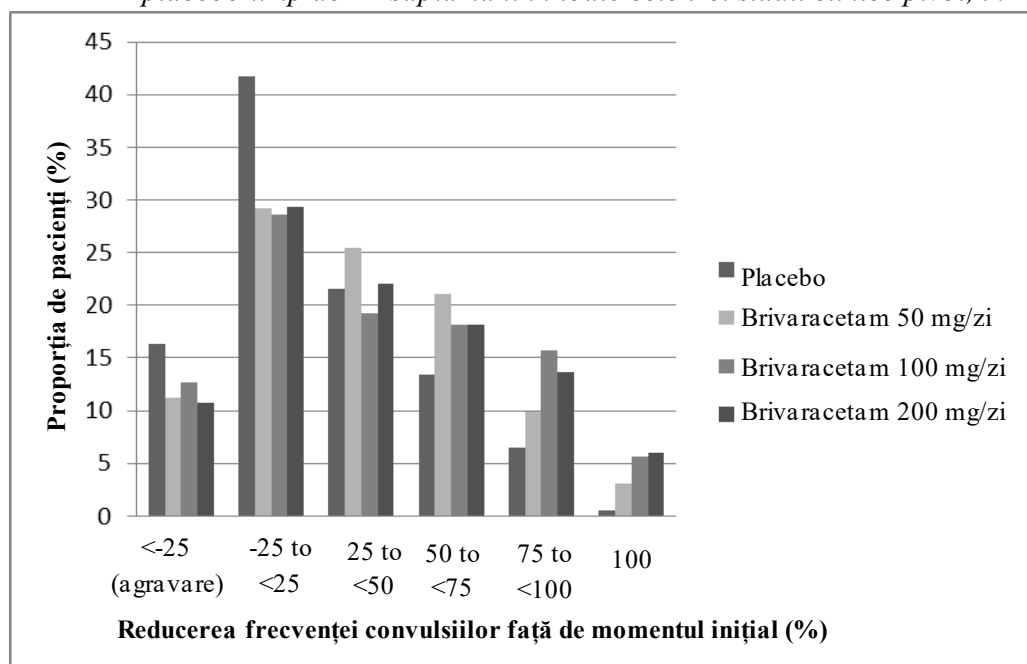
⁽¹⁾ Aproximativ 20% dintre pacienți au primit levetiracetam concomitent

⁽²⁾ Rezultatul principal pentru N01252 nu a atins semnificație statistică pe baza procedurii de testare secvențială. Doza de 100 mg/zi a fost semnificativă nominal.

În studiile clinice, reducerea frecvenței crizelor față de placebo a fost mai mare în cazul dozei de 100 mg/zi față de doza de 50 mg/zi. Brivaracetam 50 mg/zi și 100 mg/zi au prezentat un profil de siguranță similar, inclusiv evenimente adverse feritoare la SNC și cu utilizarea de lungă durată, cu excepția unei creșteri dependente de doză, a incidenței somnolenței și oboselii.

Figura 1 prezintă procentul de pacienți (excluzând pacienții tratați concomitent cu levetiracetam) în funcție de categoria de reducere a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial, timp de 28 de zile, în toate cele 3 studii. Pacienții cu o creștere de peste 25% a crizelor cu debut parțial sunt prezentați în stânga în categoria „agravare”. Pacienții cu o îmbunătățire a reducerii procentuale a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial sunt indicați în cele 4 categorii localizate cel mai în dreapta. Procentele de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor au fost de 20,3%, 34,2%, 39,5%, și 37,8% pentru placebo, 50 mg/zi, 100 mg/zi și respectiv 200 mg/zi.

Figura 1: Procent de pacienți per categorie de răspuns al crizelor convulsive pentru brivaracetam și placebo timp de 12 săptămâni în toate cele trei studii clinice pivot, în regim dublu-orb



Într-o analiză cumulată a celor trei studii clinice pivot, nu s-au observat diferențe de eficacitate (măsurată ca rată a respondenților 50%) în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi, la administrarea concomitentă a brivaracetamului cu MAE inductoare sau neinductoare. În studiile clinice, 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) și 4,0% (10/249) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi nu au mai prezentat crize în perioada de tratament de 12 săptămâni comparativ cu 0,5% (2/418) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Îmbunătățirea prin reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor timp de 28 de zile a fost observată la pacienții tratați cu brivaracetam care aveau convulsii de tip IC (convulsii tonico-clonice generalizate secundare) la momentul inițial, (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) și 82,1% (n=75) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi comparativ cu 33,3% (n=115) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Nu s-a stabilit eficacitatea brivaracetamului în monoterapie. Nu se recomandă utilizarea brivaracetamului în monoterapie.

Tratamentul cu levetiracetam

În două studii clinice randomizate, controlate cu placebo, de fază 3, levetiracetam a fost administrat ca MAE concomitent la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate că numărul de subiecți este limitat, nu s-au observat beneficii ale brivaracetam față de placebo la pacienții care iau concomitent levetiracetam, care poate reflecta competiție la locul de legare al SV2A. Nu s-au observat probleme suplimentare privind siguranța și tolerabilitatea.

Într-un al treilea studiu, o analiză pre-specificată a demonstrat eficacitate față de placebo pentru dozele de 100 mg/zi și 200 mg/zi la pacienții cu expunere anterioară la levetiracetam. Eficacitatea inferioară observată la acești pacienți comparativ cu pacienții netratați anterior cu levetiracetam a fost probabil din cauza numărului mai mare de medicamente antiepileptice anterior utilizate și a frecvenței crizelor față de momentul inițial.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Cele trei studii clinice pivot, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, au inclus 38 de pacienți vârstnici, cu vârsta între 65 și 80 de ani. Cu toate că datele sunt limitate, eficacitatea a fost similară cu cea a subiecților mai tineri.

Studii de extensie deschise

În toate studiile, 81,7% dintre pacienții care au încheiat studiile randomizate au fost înrolați în studiile de extensie deschise, de lungă durată. De la intrarea în studiile randomizate, 5,3% dintre subiecții expuși la brivaracetam timp de 6 luni (n=1.500) nu au prezentat crize convulsive, comparativ cu 4,6% și 3,7% dintre subiecții expuși timp de 12 luni (n=1.188), respectiv 24 luni (n=847). Deoarece o mare parte din subiecți (26%) au întrerupt studiile deschise din cauza lipsei de eficacitate, a apărut o problemă de selecție pacienții rămași în studiu răspunzând mai bine decât cei care au încetat prematur participarea la studiu.

La pacienții monitorizați în studiile de extensie deschise, timp de 8 ani, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile controlate cu placebo, derulate pe termen scurt.

Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, crizele convulsive parțiale prezintă o fiziopatologie similară cu cea a adolescenților și adulților. Experiența utilizării medicamentelor antiepileptice sugerează că rezultatele studiilor de eficacitate efectuate la adulți pot fi extrapolate la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, cu condiția stabilirii ajustării dozelor la copii și adolescenți și a demonstrării siguranței (vezi pct. 5.2 și 4.8). Dozele pentru pacienții cu vârste începând de la 2 ani au fost definite utilizând ajustări ale dozelor bazate pe greutatea corporală, care au fost stabilite pentru a atinge concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulții cărora li s-au administrat doze eficace (vezi pct. 5.2).

Un studiu de siguranță pe termen lung, necontrolat, în regim deschis a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 16 ani) care au continuat tratamentul după finalizarea studiului FC (vezi pct. 5.2), copii care au continuat tratamentul după finalizarea studiului IV (intravenos) privind siguranța și copii înrolați direct în studiul de siguranță. Copiilor care s-au înrolat direct li s-a administrat brivaracetam cu doză inițială de 1 mg/kg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la 5 mg/kg/zi prin dublarea dozei la intervale de o săptămână. Niciun copil nu a primit o doză mai mare de 200 mg/zi. Pentru copiii cu o greutate corporală de 50 kg sau peste, doza inițială de brivaracetam a fost de 50 mg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la un maximum de 200 mg/zi prin creșteri săptămânale de 50 mg/zi.

Din studiile de siguranță și FC în regim deschis, grupate, efectuate în terapia adjuvantă, s-a administrat brivaracetam la 186 de copii cu POS în intervalul de vârstă cuprins între 1 lună și < 16 ani, dintre care 149 au fost tratați timp ≥ 3 luni, 138 timp de ≥ 6 luni, 123 timp de ≥ 12 luni, 107 timp de ≥ 24 luni și 90 timp de ≥ 36 luni.

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o amânare a obligației de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu brivaracetam la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu epilepsie cu crize convulsive parțiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Brivaracetam comprimate filmate, soluție orală și soluție pentru injecție intravenoasă prezintă aceeași ASC, în timp ce concentrația plasmatică maximă este ușor mai mare după administrarea intravenoasă. Brivaracetam prezintă farmacocinetică liniară și independentă de timp, cu variabilitate intra- și interindividuală mică și absorbție completă, legare foarte redusă de proteine, excreție renală după metabolizare extinsă și metaboliți inactivi farmacologic.

Absorbție

Brivaracetam se absoarbe rapid și complet după administrarea orală, iar biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. t_{\max} median pentru comprimatele luate fără alimente este de 1 oră (intervalul t_{\max} este de 0,25 până la 3 ore).

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în lipide a încetinit rata de absorbție (t_{\max} median 3 h) și a redus concentrația plasmatică maximă (cu 37% mai mică) de brivaracetam, în timp ce mărimea absorbției nu s-a modificat.

Distribuție

Brivaracetam se leagă slab ($\leq 20\%$) de proteinele plasmatică. Volumul de distribuție este de 0,5 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei din organism.

Datorită lipofilicității sale (Log P), brivaracetam prezintă o permeabilitate ridicată prin membrana celulară.

Metabolizare

Brivaracetam este metabolizat, în principal, prin hidroliza grupării amidă conducând la formarea acidului carboxilic corespunzător (eliminare aproximativ 60%) și, secundar, prin hidroxilarea catenei laterale propil (eliminare aproximativ 30%). Hidroliza grupării amidă care conduce la metabolizarea acidului carboxilic (34% din doză în urină) este susținută de amidaza hepatică și extrahepatică. *In vitro*, hidroxilarea brivaracetamului este mediată în principal de CYP2C19. Ambii metaboliți sunt metabolizați mai departe, formând un acid hidroxilat comun, format, în principal, prin hidroxilarea catenei laterale propil a metabolitului acidului carboxilic (în principal de către CYP2C9). *In vivo*, la subiecții umani cu mutații ineficace ale CYP2C19, producția de hidroxi-metabolit scade de 10 ori în timp ce cea a brivaracetamului a crescut cu 22% sau 42% la persoanele cu una sau ambele alele mutante. Cei trei metaboliți nu sunt activi farmacologic.

Eliminare

Brivaracetam se elimină în principal prin metabolizare și prin excreție în urină. Peste 95% din doză, inclusiv metaboliți, se excretă în urină în 72 de ore de la administrare. Mai puțin de 1% din doză se excretă în materii fecale și mai puțin de 10% din brivaracetam se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal ($t_{1/2}$) este de aproximativ 9 ore. S-a estimat un clearance plasmatic total la pacienți de 3,6 L/h.

Liniaritate

Farmacocinetica este proporțională cu doza de la 10 mg până la cel puțin 600 mg.

Interacțiuni cu alte medicamente

Brivaracetam este eliminat prin multiple căi, inclusiv excreția renală, hidroliza nemediată de CYP și oxidările mediate de CYP. *In vitro*, brivaracetamnu este un substrat al glicoproteinei-P umane (gp-P), nici al proteinelor de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP) 1 și 2, și probabil nici polipeptidul transportor anionic organic 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3.

Testele *in vitro* au indicat că eliminarea brivaracetamului nu ar trebui să fie afectată semnificativ de nici un CYP (de ex. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4) sau de inhibitori.

In vitro, brivaracetam nu a fost un inhibitor al CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, sau al transportatorilor P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OCT1 la concentrații relevante clinic. *In vitro*, brivaracetam nu a indus CYP1A2.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici (65 de ani și peste)

Într-un studiu derulat la subiecți vârstnici (65-79 ani; cu un clearance al creatininei de 53 până la 98 ml/min/1,73 m²) care au primit brivaracetam 400 mg/zi, administrat de două ori pe zi (bid), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brivaracetam a fost de 7,9 ore și de 9,3 ore în grupele de vârstă de 65 până la 75, respectiv >75 ani. Clearance-ul plasmatic al brivaracetamului la starea de echilibru a fost similar (0,76 ml/min/kg) cu cel al subiecților masculini tineri sănătoși (0,83 ml/min/kg). (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un studiu derulat la subiecți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m² și care nu necesită dializă) a indicat că ASC plasmatică a brivaracetamului a crescut moderat (+21%) comparativ cu subiecții de control sănătoși, în timp ce ASC pentru metaboliții acid hidroxid și hidroxiacid a crescut de 3-, 4-, respectiv 21 de ori. Clearance-ul renal al acestor metaboliți non-activi a scăzut de 10 ori. Metabolitul hidroxiacid nu a indicat probleme de siguranță în studiile non-clinice. Brivaracetam nu a fost studiat la pacienții sub hemodializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Un studiu farmacocinetic la subiecți cu ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) a indicat o creștere similară a expunerii la brivaracetam indiferent de gradul de severitate a bolii (50%, 57% și 59%) în raport cu subiecții de control sănătoși cu caracteristici echivalente (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală

S-a estimat o scădere de 40% în concentrația plasmatică la starea de echilibru, într-un interval de greutate corporală între 46 kg și 115 kg. Cu toate acestea, nu este considerată a fi o diferență relevantă clinic.

Sex

Nu există diferențe relevante clinic în farmacocinetica brivaracetamului în funcție de sex.

Rasă

Farmacocinetica brivaracetamului nu a fost afectată semnificativ de rasă (caucazieni, asiatici) într-o modelare farmacocinetică populațională la pacienții epileptici. Numărul de pacienți cu alte origini etnice a fost limitat.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

EC50 (concentrația plasmatică a brivaracetamului corespunzătoare cu 50% din efectul maxim) a fost estimată la 0,57 mg/L. Această concentrație plasmatică este ușor peste expunerea mediană obținută după administrarea dozelor de brivaracetam 50 mg/zi. Reducerea suplimentară a frecvenței crizelor se obține prin creșterea dozei la 100 mg/zi și atinge un nivel stabil la 200 mg/zi.

Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic cu o perioadă de evaluare de 3 săptămâni și cu creștere progresivă a dozelor în 3 pași, fixată săptămânal, în care s-a utilizat brivaracetam sub formă de soluție orală, au fost evaluați 99 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <16 ani. Brivaracetam a fost administrat în doze crescute săptămânal de aproximativ 1 mg/kg/zi, 2 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi. Toate dozele au fost ajustate în funcție de greutatea corporală și nu au depășit un maximum de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi. La finalul perioadei de evaluare, subiecții au putut fi eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung, continuând tratamentul cu ultima doză administrată (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmatice s-au dovedit a fi proporționale cu dozele la toate grupele de vârstă. Modelarea farmacocinetică populațională a fost efectuată pe baza datelor privind concentrația plasmatică, colectate intensiv în studiul de FC cu durata de 3 săptămâni și studiul de urmărire pe termen lung în curs de desfășurare. În analiză au fost incluși 232 de pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 17 ani. Analiza a indicat că dozele de 5,0 (greutăți corporale cuprinse între 10 și 20 kg) și 4,0 mg/kg/zi (greutăți corporale cuprinse între 20 și 50 kg) oferă aceeași concentrație plasmatică medie la starea de echilibru ca la adulții care primesc 200 mg/zi. Clearance-ul plasmatic estimat a fost de 0,96 l/oră, 1,61 l/oră, 2,18 l/oră și 3,19 l/oră pentru copiii cu greutatea corporală de 10 kg, 20 kg, 30 kg și respectiv 50 kg. În comparație, clearance-ul plasmatic la pacienții adulți (greutate corporală de 70 kg) a fost estimat la 3,58 l/oră. În prezent, nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de farmacologie privind siguranța, efectele predominante au fost legate de SNC (în special depresie SNC tranzitorie și activitate locomotorie spontană redusă) observată la multipli (mai mult de 50 de ori) ai dozei farmacologic active de brivaracetam de 2 mg/kg. Nu au fost afectate funcția de învățare și memorare.

Efectele hepatotoxice (în special porfirie) nu au fost observate în studiile clinice însă observate în studiile toxicologice cu doze repetate administrate la câini, la o expunere similară cu ASC plasmatică. Cu toate acestea, datele toxicologice acumulate referitor la brivaracetam și la un compus înrudit structural indică faptul că modificările hepatice la câine s-au dezvoltat prin mecanisme care nu sunt relevante pentru oameni. Nu s-au observat modificări hepatice negative la șobolani și maimuțe după administrarea cronică a brivaracetamului, la o expunere de 5 și 42 de ori mai mare față de expunerea ASC clinică. La maimuțe, semnele SNC (epuizare, dezechilibru, mișcări neîndemânate) s-au manifestat la C_{max} clinic de 64 de ori mai mare, aceste efecte fiind mai puțin vizibile în timp.

Studiile de genotoxicitate nu au detectat activitate mutagenă sau clastogenă. Studiile de carcinogenitate nu au indicat potențial oncogen la șobolani, în timp ce incidența crescută a tumorilor hepatogene la masculii șoareci sunt considerate rezultatul unui mod de acțiune non-genotoxic asociat cu inducerea unei enzime hepatice de tipul fenobarbitonei, un fenomen cunoscut specific rozătoarelor.

Brivaracetam nu a afectat fertilitatea la masculi sau femele și nu a demonstrat un potențial teratogen la șobolan sau iepure. Embriotoxicitatea a fost observată la iepuri la o doză de brivaracetam cu toxicitate maternă, cu un nivel de expunere de 8 ori expunerea clinică pe baza ASC, la doza recomandată maximă. La șobolani, s-a demonstrat că brivaracetam traversează placentă și este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează, la concentrații similare cu nivelurile plasmatice materne.

Brivaracetam nu a prezentat potențial de dependență la șobolani.

Studii la animalele tinere

La șobolanii tineri, cea nivelurile de expunere ale brivaracetamului de 6 până la de 15 ori expunerii clinice pe baza ASC la doza maximă recomandată, induc reacții adverse de dezvoltare (și anume mortalitate, semne clinice, greutate corporală redusă și greutate cerebrală redusă). Nu au existat reacții adverse privind funcția SNC, examenul neuropatologic și examenul histopatologic cerebral. La câinii tineri, modificările induse de brivaracetam, la un nivel de expunere de 6 ori mai mare decât expunerea clinică pe baza ASC, au fost similare cu cele observate la animale adulte. Nu au existat reacții adverse în niciunul dintre criteriile clinice standard de dezvoltare sau maturizare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Betadex
Lactoză anhidră
Stearat de magneziu

Film

Briviact 10 mg comprimate filmate

Alcool (poli)vinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc

Briviact 25 mg comprimate filmate

Alcool (poli)vinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

Briviact 50 mg comprimate filmate

Alcool (poli)vinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Briviact 75 mg comprimate filmate

Alcool (poli)vinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer roșu (E172)
Oxid negru de fer (E172)

Briviact 100 mg comprimate filmate

Alcool (poli)vinilic

Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Briviact 10 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

Briviact 25 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

Briviact 50 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

Briviact 75 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

Briviact 100 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/001
EU/1/15/1073/002
EU/1/15/1073/003
EU/1/15/1073/004
EU/1/15/1073/005
EU/1/15/1073/006
EU/1/15/1073/007
EU/1/15/1073/008
EU/1/15/1073/009
EU/1/15/1073/010
EU/1/15/1073/011
EU/1/15/1073/012
EU/1/15/1073/013
EU/1/15/1073/014
EU/1/15/1073/015
EU/1/15/1073/016
EU/1/15/1073/017
EU/1/15/1073/018
EU/1/15/1073/019
EU/1/15/1073/020
EU/1/15/1073/023
EU/1/15/1073/024
EU/1/15/1073/025
EU/1/15/1073/026
EU/1/15/1073/027

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 octombrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține brivaracetam 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml soluție orală conține sorbitol (E420) 168 mg, parahidroxibenzoat de metil (E218) 1 mg și propilenglicol (E1520) maximum 5,5 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Lichid ușor vâscos, limpede, incolor spre gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Briviact este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți și copii cu vârsta începând de la 2 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj. Se recomandă părinților și îngrijitorului să administreze Briviact soluție orală cu dispozitivul de măsurare (seringă de dozare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizat în ambalajul de carton.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Doza inițială recomandată	Doza de întreținere recomandată	Intervalul de doze terapeutice*
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți		
50 mg/zi (sau 100 mg/zi)**	100 mg/zi	50 - 200 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)**	2 mg/kg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)**	2,5 mg/kg/zi	1 - 5 mg/kg/zi

* În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în cadrul acestui interval de doze eficace.

** În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic

Adulți

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacții adverse potențiale. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze eficiente de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin 50 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de eficiență al dozelor între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Volumul per administrare (ml)} = [\text{greutatea corporală (kg)} \times \text{doza zilnică (mg/kg/zi)}] \times 0,05$$

Briviact soluție orală este furnizat împreună cu:

- o seringă de 5 ml (gradații albastre) gradată la fiecare 0,1 ml (fiecare gradație de 0,1 ml corespunde unei cantități de 1 mg de brivaracetam). Sunt prezente gradații suplimentare la 0,25 ml și 0,75 ml începând de la 0,25 ml până la 5 ml.
- o seringă de 10 ml (gradații negre) gradată la fiecare 0,25 ml (fiecare gradație de 0,25 ml corespunde unei cantități de 2,5 mg de brivaracetam).

Medicul trebuie să instruiască pacientul privind seringă corectă care trebuie utilizată.

Dacă doza calculată per priză este de 5 mg (0,5 ml) sau mai puțin, trebuie utilizată seringă pentru administrare orală de 5 ml.

Dacă doza calculată per priză este de peste 50 mg (5 ml), trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mare, de 10 ml.

Doza calculată trebuie rotunjită până la cea mai apropiată gradație. Dacă doza calculată se află la distanță egală între două gradații, trebuie utilizată gradația mai mare.

Tabelul de mai jos prezintă exemple de volume de soluție orală per priză în funcție de doza prescrisă și de greutatea corporală. Volumul exact de soluție orală se va calcula conform greutății corporale exacte a copilului. A se nota că doza este limitată la gradațiile disponibile pe seringi. Spre exemplu, pentru un pacient care necesită o doză de 2,15 ml, volumul utilizat trebuie rotunjit la 2,2 ml, deoarece seringă de 5 ml poate livra doar 2,1 ml sau 2,2 ml. În mod similar, un volum de 1,13 ml trebuie rotunjit în jos, la un volum livrat de 1,1 ml.

Volume de soluție orală care trebuie luate per administrare pentru adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg și peste și adulți				
Greutate corporală	<i>Pentru o doză de 50 mg /zi</i> 25 mg/priză	<i>Pentru o doză de 100 mg /zi</i> 50 mg/priză	<i>Pentru o doză de 150 mg /zi</i> 75 mg/priză	<i>Pentru o doză de 200 mg /zi</i> 100 mg/priză
Seringă recomandată	5 ml		10 ml	
Greutate corporală	Volum administrat		Volum administrat	
50 kg sau peste	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

Volume de soluție orală care trebuie luate per administrare pentru adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 și mai puțin de 50 kg				
Doză prescrisă	<i>Pentru o doză de 1 mg/kg/zi</i> 0,05 ml/kg/priză (ceea ce corespunde la 0,5 mg/kg/priză)	<i>Pentru o doză de 2 mg/kg/zi</i> 0,1 ml/kg/priză (ceea ce corespunde la 1 mg/kg/priză)	<i>Pentru o doză de 3 mg/kg/zi</i> 0,15 ml/kg/priză (ceea ce corespunde la 1,5 mg/kg/priză)	<i>Pentru o doză de 4 mg/kg/zi</i> 0,2 ml/kg/priză (ceea ce corespunde la 2 mg/kg/priză)
Seringă recomandată	5 ml		5 ml sau 10 ml*	
Greutate corporală	Volum administrat		Volum administrat	
20 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)
25 kg	1,25 ml (12,5 mg)	2,5 ml (25 mg)	3,75 ml (37,5 mg)	5 ml (50 mg)
30 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml* (60 mg)
35 kg	1,75 ml (17,5 mg)	3,5 ml (35 mg)	5,25 ml* (52,5 mg)	7 ml* (70 mg)
40 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml* (60 mg)	8 ml* (80 mg)
45 kg	2,25 ml (22,5 mg)	4,5 ml (45mg)	6,75 ml* (67,5 mg)	9 ml* (90 mg)
* Pentru volume peste 5 ml și până la 10 ml, pacientul trebuie instruit să utilizeze seringă pentru administrare orală de 10 ml				

Volume de soluție orală care trebuie luate per administrare pentru adolescenți și copii cu greutatea corporală între 10 și mai puțin de 20 kg					
Doză prescrisă	<i>Pentru o doză de 1 mg/kg/zi</i> 0,05 ml/kg/ priză (ceea ce corespunde la 0,5 mg/kg/priză)	<i>Pentru o doză de 2.5 mg/kg/zi</i> 0,125 ml/kg/ priză (ceea ce corespunde la 1,25 mg/kg/ priză)	<i>Pentru o doză de 3 mg/kg/zi</i> 0,15 ml/kg/ priză (ceea ce corespunde la 1,5 mg/kg/priză)	<i>Pentru o doză de 4 mg/kg/zi</i> 0,2 ml/kg/ priză (ceea ce corespunde la 2 mg/kg/priză)	<i>Pentru o doză de 5 mg/kg/zi</i> 0,25 ml/kg/ priză (ceea ce corespunde la 2,5 mg/kg/ priză)
Seringă recomandată 5 ml					
Greutate corporală	Volum administrat				
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1,25 ml (12,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)	2,5 ml (25 mg)
12 kg	0,6 ml (6 mg)	1,5 ml (15 mg)	1,8 ml (18 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,0 ml (30 mg)
14 kg	0,7 ml (7 mg)	1,75 ml (17,5 mg)	2,1 ml (21 mg)	2,8 ml (28 mg)	3,5 ml (35 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,9 ml (19,0 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)	3,75 ml (37,5 mg)

Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

Întreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.

Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivacetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).

După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Experiența clinică la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu afecțiune renală în stadiu terminal care necesită dializă. Pe baza datelor la adulți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu funcție renală deteriorată. Nu sunt disponibile date provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La pacienții cu insuficiență hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Vârsta și greutatea corporală	Doza inițială recomandată	Doza zilnică maximă recomandată
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți	50 mg/zi	150 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg	1 mg/kg/zi	3 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg	1 mg/kg/zi	4 mg/kg/zi

Pacienți copii cu vârsta sub 2 ani

Eficacitatea brivaracetam la pacienții copii cu vârsta sub 2 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date. Datele disponibile în prezent sunt descrise în pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu pot fi emise recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Soluția orală de brivaracetam poate fi diluată în apă sau suc cu puțin timp înainte de înghițire și se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). La administrarea soluției orale de brivaracetam se poate utiliza un tub nazogastric sau un tub de gastrostomie.

Briviact soluție orală este furnizat împreună cu o seringă pentru administrare orală de 5 ml și una de 10 ml, împreună cu adaptorul acestora.

Instrucțiunile de utilizare sunt oferite în prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la alți derivați de piroolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideație suicidară și comportament suicidar

Ideația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice (MAE), inclusiv brivaracetam, în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Nu se cunoaște mecanismul acestui risc, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru brivaracetam.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație și comportament suicidar. Vezi și pct. 4.8, datele la copii și adolescenți.

Insuficiență hepatică

Datele clinice privind utilizarea brivaracetam la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă sunt limitate. Se recomandă ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot pune viața în pericol sau care pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu brivaracetam. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie sfătuiți cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne sau simptome ce sugerează astfel de reacții, administrarea brivaracetamului trebuie oprită imediat și un tratament alternativ trebuie luat în considerare.

Excipienți

Conținut de sodiu

Soluția orală de brivaracetam conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Intoleranță la fructoză

Acest medicament conține 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Excipienți care pot cauza intoleranță

Soluția orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacții alergice (posibil întârziate).

Soluția orală de brivaracetam conține propilenglicol (E1520).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii formale privind interacțiunile doar la adulți.

Interacțiuni farmacodinamice

Tratament concomitent cu levetiracetam

În studiile clinice, cu toate că datele sunt limitate, nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate (vezi pct. 5.1).

Interacțiune cu alcoolul etilic

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică între brivaracetam 200 mg, monodoză și etanol 0,6 g/l perfuzie continuă la subiecții sănătoși, nu au existat interacțiuni farmacocinetice, însă brivaracetam aproape a dublat efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii brivaracetam

Datele *in vitro* sugerează că brivaracetam prezintă un potențial de interacțiune redus. Principala cale de metabolizare a brivaracetamului este prin hidroliză independentă de CYP. O a doua cale de metabolizare implică hidroxilarea mediată de CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut. Sunt disponibile date clinice limitate care

sugerează faptul că administrarea concomitentă de canabidiol poate crește expunerea plasmatică la brivaracetam, posibil prin intermediul inhibării CYP2C19, însă relevanța clinică este incertă.

Rifampicină

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic (600 mg/zi timp de 5 zile), a redus aria de sub curba concentrației plasmatice de brivaracetam (ASC) cu 45%. Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

MAE puternic inductoare enzimatice

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam scad la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatice (carmazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei (vezi tabelul 1).

Alți inductori enzimatici

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoare (Hypericum perforatum)) pot reduce de asemenea expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Brivaracetam administrat în doze de 50 sau 150 mg/zi nu a afectat ASC a midazolamului (metabolizat de CYP3A4). Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut.

Studiile *in vitro* au arătat că brivaracetam determină o inhibare scăzută a izoformelor CYP450 sau nu le inhibă deloc cu excepția CYP2C19. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam). La testarea *in vitro* brivaracetam nu a indus CYP1A1/2, dar a indus ușor CYP3A4 și CYP2B6. Nu s-a detectat inducerea CYP3A4 *in vivo* (vezi midazolam mai sus). Nu s-a investigat inducerea CYP2B6 *in vivo* și brivaracetam poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2B6 (de exemplu efavirenz). Studiile de interacțiune pentru a determina efectele inhibitorii potențiale asupra transportorilor au concluzionat că nu au existat efecte relevante clinic în vitro cu excepția OAT3. În vitro, brivaracetam inhibă OAT3, jumătatea concentrației inhibitorii maxime fiind de 42 de ori mai mare decât C_{max} la doza clinică maximă. Brivaracetam 200 mg/zi poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OAT3.

Medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între brivaracetam (50 mg/zi până la 200 mg/zi) și alte MAE au fost investigate în cadrul unei analize cumulate a concentrațiilor plasmatice de medicament din toate studiile clinice de fază 2-3 într-o analiză farmacocinetică a populației din studiile de fază 2-3 controlate placebo și în studiile dedicate privind interacțiunile între medicamente (pentru următoarele medicamente: carbamazepină, lamotrigină, fenitoină și topiramat). Efectul interacțiunilor asupra concentrației plasmatice este prezentat pe scurt în tabelul 1 (creștere indicată de simbolul „↑” și scădere indicată de simbolul „↓”, aria de sub curba concentrației plasmatice față de curba „ASC”, concentrația maximă observată exprimată ca C_{max}).

Tabelul 1: Interacțiuni farmacocinetice între brivaracetam și alte MAE

MAE administrat concomitent	Influența MAE asupra concentrației plasmatice de brivaracetam	Influența brivaracetam asupra concentrației plasmatice de MAE
Carbamazepină	ASC 29% ↓ C_{max} 13% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Carbamazepină - Nu există Carbamazepină-epoxidă ↑ (Vezi mai jos) Nu sunt necesare ajustări de doză.
Clobazam	Nu există date disponibile	Nu există
Clonazepam	Nu există date disponibile	Nu există
Lacosamidă	Nu există date disponibile	Nu există

Lamotrigină	Nu există	Nu există
Levetiracetam	Nu există	Nu există
Oxcarbazepină	Nu există	Nu există (monohidroxi derivat, MHD)
Fenobarbital	ASC 19% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există
Fenitoină	ASC 21% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există ^a ASC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nu există date disponibile	Nu există
Topiramat	Nu există	Nu există
Acid valproic	Nu există	Nu există
Zonisamidă	Nu există date disponibile	Nu există

^a bazat pe un studiu care a implicat administrarea unei doze care depășește doza terapeutică de brivaracetam de 400 mg/zi.

Carbamazepină

Brivaracetam este un inhibitor reversibil moderat al epoxid hidrolazei care determină o concentrație crescută de epoxi-carbamazepină, un metabolit activ al carbamazepinei. În studiile clinice controlate, concentrația plasmatică de epoxi-carbamazepină a crescut cu o medie de 37%, 62% și 98%, cu o variație minoră pentru dozele de brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi. Nu s-au observat riscuri privind siguranța. Brivaracetamul și valproatul nu au avut efect cumulativ asupra ASC pentru epoxi-carbamazepină.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a brivaracetamului (100 mg/zi) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg) nu a influențat farmacocinetica nici uneia dintre substanțe. La administrarea concomitentă a brivaracetamului în doză de 400 mg/zi (dublul dozei zilnice maxime recomandate) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg), s-a observat o reducere a valorilor ASC pentru estrogen și progesteron cu 27%, respectiv 23%, fără impact asupra supresiei ovulației. Nu au existat în general modificări în profilurile concentrație-timp ale markerilor endogeni estradiol, progesteron, hormon luteinizant (LH), hormon de stimulare foliculară (FSH) și globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Medicii vor aborda aspectele de planificare familială și contracepție alături de femeile aflate la vârstă fertilă care iau brivaracetam (vezi pct. Sarcină).

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, utilizarea brivaracetamului va trebui să fie reevaluată cu atenție.

Sarcina

Risc în legătură cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general

Pentru toate medicamentele antiepileptice, s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prezintă o prevalență a malformațiilor de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care primește tratament, a fost observată o creștere atunci când a fost folosită politerapia, cu toate că gradul în care tratamentul și/sau boala subiacentă sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat. Întreruperea tratamentelor antiepileptice poate conduce la exacerbarea bolii, ceea ce ar putea dăuna mamei și fătului.

Risc în legătură cu brivaracetamul

Datele privind utilizarea brivaracetam la femeile însărcinate sunt limitate. Nu există date privind transferul placentar la oameni, însă s-a demonstrat că brivaracetam trece prin placenta la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni. Studiile efectuate la animale nu au detectat niciun potențial teratogen al brivaracetamului (vezi pct. 5.3).

În studiile clinice, brivaracetam a fost utilizat ca tratament adjuvant, iar atunci când a fost utilizat alături de carbamazepină, a indus o creștere asociată cu doza a concentrației de metabolit activ, epoxi-carbamazepină (vezi pct. 4.5). Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică a acestui efect în sarcină.

Ca măsură de precauție, brivaracetam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar din punct de vedere clinic (dacă beneficiul terapeutic al mamei depășește în mod clar riscul potențial pentru făt).

Alăptarea

Brivaracetam se excretă în laptele matern uman. Se va decide dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu brivaracetam, luând în considerare beneficiul pe care îl aduce medicamentul mamei. În cazul administrării concomitente de brivaracetam și carbamazepină, cantitatea de epoxi-carbamazepină excretată în laptele matern ar putea crește. Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul brivaracetamului asupra fertilității la oameni. La șobolani, brivaracetam nu a avut efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brivaracetam are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta somnolență, amețeală și alte simptome la nivelul sistemului nervos central (SNC). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se vor familiariza cu efectele brivaracetamului asupra capacității lor de a desfășura astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (>10%), în cazul administrării brivaracetam, au fost: somnolența (14,3%) și amețeală (11,0%). Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Somnolența și oboseala au fost raportate cu o incidență mai mare odată cu creșterea dozei.

Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 3,5%, 3,4% și 4,0% pentru pacienții randomizați la brivaracetam la doze de 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi și 1,7% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu brivaracetam au fost amețeala (0,8%) și convulsiile (0,8%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei bazei de date referitoare la siguranță a trei studii controlate cu placebo, cu doză fixă, la subiecți cu vârstă ≥ 16 ani și după punerea pe piață sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	gripă
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	hipersensibilitate de tip I
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	scăderea poftei de mâncare
Tulburări psihice	Frecvente	depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	ideație suicidală, tulburări psihice, agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	amețeală, somnolență
	Frecvente	convulsie, vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	infecții ale căilor respiratorii superioare, tuse
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	greață, vărsături, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	sindromul Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	oboseală

⁽¹⁾ Reacții adverse raportate după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenia a fost raportată la 0,5% (6/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0% (0/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Patru dintre acești subiecți prezentau valori scăzute ale neutrofilelor la momentul inițial și au prezentat o scădere suplimentară a numărului de neutrofile după inițierea tratamentului cu brivaracetam. Niciunul dintre cele 6 cazuri de neutropenie nu a fost sever, nu a necesitat tratament special și nu a condus la întreruperea tratamentului cu brivaracetam și niciunul nu a prezentat infecții asociate.

Ideația suicidală a fost raportată la 0,3% (3/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0,7% (3/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice derulate pe termen scurt la pacienții epileptici tratați cu brivaracetam, nu au existat cazuri de sinucideri și tentative de suicid, însă ambele au fost raportate în studii de extensie deschise (vezi pct. 4.4).

Reacții sugestive pentru hipersensibilitate imediată (de tip I) au fost raportate la un număr mic de pacienți tratați cu brivaracetam (9/3022) în timpul studiilor clinice.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al brivaracetamului observat la copii începând cu vârsta de 1 lună a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți. În studiile cu regim deschis, necontrolate, pe termen lung, ideația suicidală a fost raportată la 4,7% dintre pacienții copii și adolescenți (evaluați începând cu vârsta de 6 ani, mai frecvent la adolescenți), comparativ cu 2,4% din adulți, iar tulburările comportamentale au fost raportate la 24,8% din pacienții copii și adolescenți, comparativ cu 15,1% din adulți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la încetarea administrării medicației de studiu. O reacție adversă suplimentară raportată la copii a fost hiperactivitatea psihomotorie (4,7%).

Nu a fost identificat un tipar specific al evenimentelor adverse (EA) la copiii cu vârsta între 1 lună și < 4 ani comparativ cu grupele de copii și adolescenți de vârste mai mari. Nu au fost identificate informații semnificative privind siguranța care să indice incidența în creștere a vreunui EA anume la această grupă de vârstă. Deoarece datele disponibile la copiii cu vârsta sub 2 ani sunt limitate, brivaracetamul nu este indicat în acest interval de vârstă. Datele clinice disponibile la nou-născuți sunt limitate.

Vârstnici

Dintre cei 130 pacienți vârstnici, înrolați în programul de dezvoltare de fază 2/3 cu brivaracetam (44 cu epilepsie), 100 aveau vârsta de 65-74 ani iar 30 aveau vârsta de 75-84 ani. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici pare a fi similar cu cel observat la pacienții adulți mai tineri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența clinică în ceea ce privește supradozajul cu brivaracetam la om este limitată. Somnolența și amețeala au fost raportate la un voluntar sănătos la care s-a administrat o singură doză de 1400 mg de brivaracetam.

În cazul supradozajului cu brivaracetam au fost raportate următoarele reacții adverse: greață, vertij, tulburare de echilibru, anxietate, fatigabilitate, iritabilitate, agresivitate, insomnie, depresie și ideeație suicidară în cadrul experienței după punerea pe piață. În general, reacțiile adverse asociate cu supradozajul de brivaracetam au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul de brivaracetam. Tratamentul administrat în cazul unui supradozaj trebuie să includă măsuri generale de susținere. Deoarece mai puțin de 10% brivaracetam se elimină în urină, nu se preconizează că hemodializa va îmbunătăți semnificativ clearance-ul brivaracetamului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX23

Mecanism de acțiune

Brivaracetam manifestă o afinitate înaltă și selectivă pentru proteina 2A din veziculele sinaptice (SV2A), o glicoproteină transmembranară prezentă la nivel presinaptic în neuroni și în celule endocrine. Cu toate că rămâne ca rolul exact al acestei proteine să fie elucidat, s-a demonstrat că modulează exocitoza neurotransmițătorilor. Legarea la SV2A este considerată principalul mecanism de activitate anticonvulsivantă a brivaracetamului.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea brivaracetam ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale (POS) a fost stabilită în 3 studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu doze fixe, multicentrice, la pacienți cu vârsta de 16 ani și peste. În aceste studii, doza zilnică de brivaracetam a variat între 5 și 200 mg/zi. Toate studiile au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 12 săptămâni, fără creștere treptată a dozelor. Din cei 1558 pacienți ce au primit medicamente în cadrul studiului, 1099 au primit brivaracetam. Criteriile de înrolare în studiu impuneau ca pacienții să prezinte convulsii necontrolate cu debut parțial în ciuda tratamentului cu 1 sau 2 MAE concomitente. În cursul perioadei inițiale, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut cel puțin 8 crize convulsive parțiale. Criteriile de evaluare finală principale, din studiile de fază 3, au fost reducerea procentuală a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de placebo și proporția respondenților 50% pe baza unei reduceri de 50% a frecvenței crizelor convulsive parțiale, față de momentul inițial.

Cele mai frecvente MAE, luate la momentul intrării în studiu, au fost carbamazepină (40,6%), lamotrigină (25,2%), valproat (20,5%), oxcarbazepină (16,0%), topiramat (13,5%), fenitoină (10,2%) și levetiracetam (9,8%). Frecvența mediană a crizelor la momentul inițial, în cele 3 studii, a fost de 9 crize convulsive per 28 de zile. Pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 23 ani. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. În general, brivaracetamul administrat în doze cuprinse între 50 mg/zi și 200 mg/zi, a fost eficace ca tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste.

Tabelul 2: Rezultatele cheie de eficacitate privind frecvența crizelor convulsive parțiale pe o perioadă de 28 de zile

Studiu	Placebo	Brivaracetam		
		* Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
Studiu N01253 ⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Proporția respondenților 50%	16,7	32,7* (p=0,0015)	~	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studiu N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Proporția respondenților 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studiu N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Proporția respondenților 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pacienți randomizați care au primit cel puțin 1 doză de medicament investigat

~ Doze nestudiate

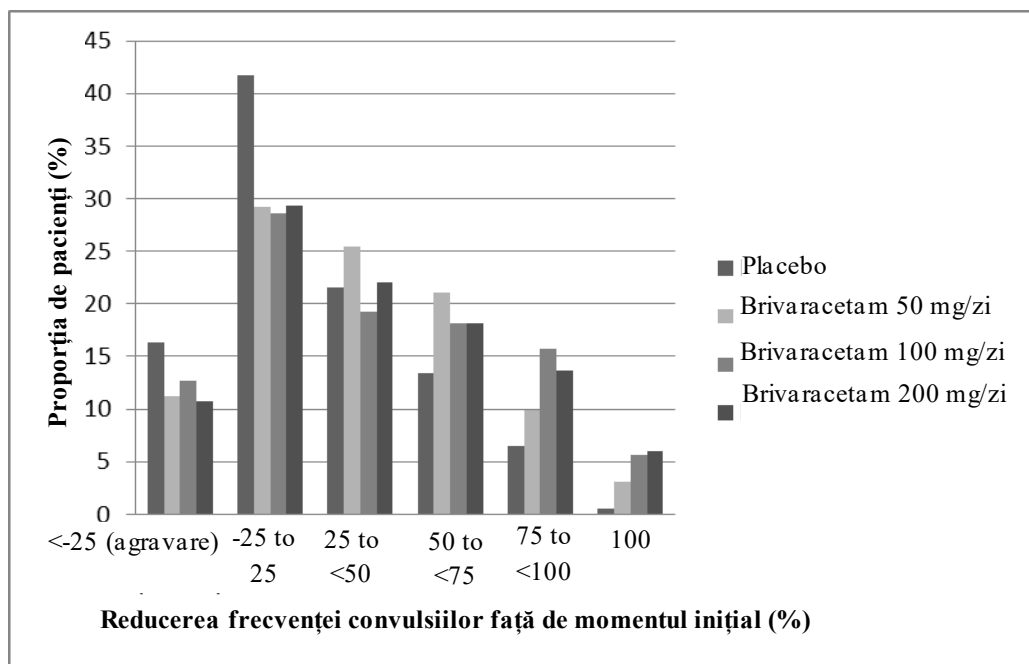
* Semnificativ statistic

⁽¹⁾Aproximativ 20% dintre pacienți au primit levetiracetam concomitent ⁽²⁾Rezultatul principal pentru N01252 nu a atins semnificație statistică pe baza procedurii de testare secvențială. Doza de 100 mg/zi a fost semnificativă nominal.

În studiile clinice, reducerea frecvenței crizelor față de placebo a fost mai mare în cazul dozei de 100 mg/zi față de doza de 50 mg/zi. Brivaracetam 50 mg/zi și 100 mg/zi au prezentat un profil de siguranță similar, inclusiv evenimente adverse referitoare la SNC și cu utilizarea de lungă durată, cu excepția unei creșteri dependente de doză, a incidenței somnolenței și oboselii.

Figura 1 prezintă procentul de pacienți (excluzând pacienții tratați concomitent cu levetiracetam) în funcție de categoria de reducere a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial, timp de 28 de zile în toate cele 3 studii. Pacienții cu o creștere de peste 25% a crizelor cu debut parțial sunt prezentați în stânga în categoria „agravat”. Pacienții cu o îmbunătățire a reducerii procentuale a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial sunt indicați în cele 4 categorii localizate cel mai în dreapta. Procentele de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor au fost de 20,3%, 34,2%, 39,5%, și 37,8% pentru placebo, 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi.

Figura 1: Procent de pacienți per categorie de răspuns al crizelor convulsive pentru brivaracetam și placebo timp de 12 săptămâni în toate cele trei studii clinice pivot, în regim dublu-orb



Într-o analiză cumulată a celor trei studii clinice pivot, nu s-au observat diferențe de eficacitate (măsurată ca rată a respondenților 50%) în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi, la administrarea concomitentă a brivaracetamului cu MAE inductoare sau neinductoare. În studiile clinice, 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) și 4,0% (10/249) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi nu au mai prezentat crize în perioada de tratament de 12 săptămâni comparativ cu 0,5% (2/418) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Îmbunătățirea prin reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor timp de 28 de zile a fost observată la pacienții tratați cu brivaracetam care aveau convulsii de tip IC (convulsii tonico-clonice generalizate secundare) la momentul inițial, (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) și 82,1% (n=75) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi comparativ cu 33,3% (n=115) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Nu s-a stabilit eficacitatea brivaracetamului în monoterapie. Nu se recomandă utilizarea brivaracetamului în monoterapie.

Tratamentul cu levetiracetam

În două studii clinice randomizate, controlate cu placebo, de fază 3, levetiracetam a fost administrat ca MAE concomitent la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate că numărul de subiecți este limitat, nu s-au observat beneficii ale brivaracetamului față de placebo, la pacienții care iau concomitent levetiracetam, care poate reflecta competiție la locul de legare al SV2A. Nu s-au observat probleme suplimentare privind siguranța și tolerabilitatea.

Într-un al treilea studiu, o analiză pre-specificată a demonstrat eficacitate față de placebo pentru dozele de 100 mg/zi și 200 mg/zi la pacienții cu expunere anterioară la levetiracetam. Eficacitatea inferioară observată la acești pacienți comparativ cu pacienții netratați anterior cu levetiracetam a fost probabil din cauza numărului mai mare de medicamente antiepileptice anterior utilizate și a frecvenței crizelor față de momentul inițial.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Cele trei studii clinice pivot, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, au inclus 38 de pacienți vârstnici, cu vârsta între 65 și 80 de ani. Cu toate că datele sunt limitate, eficacitatea a fost similară cu cea a subiecților mai tineri.

Studii de extensie deschise

În toate studiile, 81,7% dintre pacienții care au încheiat studiile clinice randomizate au fost înrolați în studiile de extensie deschise, de lungă durată. De la intrarea în studiile randomizate, 5,3% dintre subiecții expuși la brivaracetam timp de 6 luni (n=1.500) nu au prezentat crize convulsive, comparativ cu 4,6% și 3,7% dintre subiecții expuși timp de 12 luni (n=1188), respectiv 24 luni (n=847). Deoarece o mare parte din subiecți (26%) au întrerupt studiile deschise din cauza lipsei de eficacitate, a apărut o problemă de selecție pacienții rămași în studiu răspunzând mai bine decât cei care au încetat prematur participarea la studiu.

La pacienții monitorizați în studiile de extensie deschise, timp de 8 ani, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile clinice controlate cu placebo, derulate pe termen scurt.

Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, crizele convulsive parțiale prezintă o fiziopatologie similară cu cea a adolescenților și adulților. Experiența utilizării medicamentelor antiepileptice sugerează că rezultatele studiilor de eficacitate efectuate la adulți pot fi extrapolate la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, cu condiția stabilirii ajustării dozelor la copii și adolescenți și a demonstrării siguranței (vezi pct. 5.2 și 4.8). Dozele pentru pacienții cu vârste începând de la 2 ani au fost definite utilizând ajustări ale dozelor bazate pe greutatea corporală, care au fost stabilite pentru a atinge concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulții cărora li s-au administrat doze eficace (vezi pct. 5.2).

Un studiu de siguranță pe termen lung, necontrolat, în regim deschis a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 16 ani) care au continuat tratamentul după finalizarea studiului FC (vezi pct. 5.2), copii care au continuat tratamentul după finalizarea studiului IV (intravenos) privind siguranța și copii înrolați direct în studiul de siguranță. Copiilor care s-au înrolat direct li s-a administrat brivaracetam cu doză inițială de 1 mg/kg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la 5 mg/kg/zi prin dublarea dozei la intervale de o săptămână. Niciun copil nu a primit o doză mai mare de 200 mg/zi. Pentru copiii cu o greutate corporală de 50 kg sau peste, doza inițială de brivaracetam a fost de 50 mg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la un maximum de 200 mg/zi prin creșteri săptămânale de 50 mg/zi.

Din studiile de siguranță și FC în regim deschis, grupate, efectuate în terapia adjuvantă, s-a administrat brivaracetam la 186 copii cu POS în intervalul de vârstă cuprins între 1 lună și < 16 ani, dintre care 149 au fost tratați timp de ≥ 3 luni, 138 timp de ≥ 6 luni, 123 timp de ≥ 12 luni, 107 timp de ≥ 24 luni și 90 timp de ≥ 36 luni.

Agentia Europeană a Medicamentului a acordat o amânare a obligației de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu brivaracetam la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu epilepsie cu crize convulsive parțiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Brivaracetam comprimate filmate, soluție orală și soluție pentru injecție intravenoasă prezintă aceeași ASC, în timp ce concentrația plasmatică maximă este ușor mai mare după administrarea intravenoasă. Brivaracetam prezintă farmacocinetică liniară și independentă de timp, cu o variabilitate intra- și interindividuală mică și absorbție completă, legare foarte redusă de proteine, excreție renală după metabolizare extinsă și metaboliți inactivi farmacologic.

Absorbție

Brivaracetam se absoarbe rapid și complet după administrarea orală, iar biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. t_{\max} median pentru comprimatele luate fără alimente este de 1 oră (intervalul t_{\max} este de 0,25 până la 3 ore).

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în lipide a încetinit rata de absorbție (t_{\max} median 3 h) și a redus concentrația plasmatică maximă (cu 37% mai mică) de brivaracetam, în timp ce mărimea absorbției nu s-a modificat.

Distribuție

Brivaracetam se leagă slab ($\leq 20\%$) de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție este de 0,5 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei din organism.

Datorită lipofilicității sale (Log P), brivaracetam prezintă o permeabilitate ridicată prin membrana celulară.

Metabolizare

Brivaracetam este metabolizat, în principal, prin hidroliza grupării amidă conducând la formarea acidului carboxilic corespunzător (eliminare aproximativ 60%) și, secundar, prin hidroxilarea catenei laterale de propil (eliminare aproximativ 30%). Hidroliza grupării amidă care conduce la metabolizarea acidului carboxilic (34% din doză în urină) este susținută de amidaza hepatică și extrahepatică. *In vitro*, hidroxilarea brivaracetamului este mediată în principal de CYP2C19. Ambii metaboliți sunt metabolizați mai departe, formând un acid hidroxilat comun, format, în principal, prin hidroxilarea catenei laterale propil a metabolitului acidului carboxilic (în principal de către CYP2C9). *In vivo*, la subiecții umani cu mutații ineficace ale CYP2C19, producția de hidroxi-metabolit scade de 10 ori în timp ce cea a brivaracetamului a crescut cu 22% sau 42% la persoanele cu una sau ambele alele mutante. Cei trei metaboliți nu sunt activi farmacologic.

Eliminare

Brivaracetam se elimină în principal prin metabolizare și prin excreție în urină. Peste 95% din doză, inclusiv metaboliți, se excretă în urină în 72 de ore de la administrare. Mai puțin de 1% din doză se excretă în materii fecale și mai puțin de 10% din brivaracetam se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal ($t_{1/2}$) este de aproximativ 9 ore. S-a estimat un clearance plasmatic total la pacienți de 3,6 L/h.

Liniaritate

Farmacocinetica este proporțională cu doza de la 10 mg până la cel puțin 600 mg.

Interacțiuni cu alte medicamente

Brivaracetam este eliminat prin multiple căi, inclusiv excreția renală, hidroliza nemediată de CYP și oxidările mediate de CYP. *In vitro*, brivaracetamul este un substrat al glicoproteinei-P umane (gp-P), nici al proteinelor de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP) 1 și 2, și probabil nici polipeptidul transportor anionic organic 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3.

Testele *in vitro* au indicat că eliminarea brivaracetamului nu trebuie să fie afectată semnificativ de niciun CYP (de ex CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4) sau de inhibitori.

In vitro, brivaracetam nu a fost un inhibitor al CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, sau al transportatorilor P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OCT1 la concentrații relevante clinic. *In vitro*, brivaracetam nu a indus CYP1A2.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici (65 de ani și peste)

Într-un studiu derulat la subiecți vârstnici (65-79 ani; cu un clearance al creatininei de 53 până la 98 ml/min/1,73 m²) care au primit brivaracetam 400 mg/zi, administrat de două ori pe zi (bid), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brivaracetam a fost de 7,9 ore și de 9,3 ore în grupele de vârstă de 65 până la 75, respectiv >75 ani. Clearance-ul plasmatic al brivaracetamului la starea de echilibru a fost similar (0,76 ml/min/kg) cu cel al subiecților masculini tineri sănătoși (0,83 ml/min/kg) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un studiu derulat la subiecți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m² și care nu necesită dializă) a indicat că ASC plasmatică a brivaracetamului a crescut moderat (+21%) comparativ cu subiecții de control sănătoși, în timp ce ASC pentru metaboliții acid, hidroxi și hidroxiacid a crescut de 3-, 4-, respectiv 21 de ori. Clearance-ul renal al acestor metaboliți non-activi a scăzut de 10 ori. Metabolitul hidroxiacid nu a indicat probleme de siguranță în studiile non-clinice. Brivaracetam nu a fost studiat la pacienții sub hemodializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Un studiu farmacocinetic la subiecți cu ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) a indicat o creștere similară a expunerii la brivaracetam indiferent de gradul de severitate a bolii (50%, 57% și 59%) în raport cu subiecții de control sănătoși cu caracteristici echivalente (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală

S-a estimat o scădere de 40% în concentrația plasmatică la starea de echilibru, într-un interval de greutate corporală între 46 kg și 115 kg. Cu toate acestea, nu este considerată a fi o diferență relevantă clinic.

Sex

Nu există diferențe relevante clinic în farmacocinetica brivaracetamului în funcție de sex.

Rasă

Farmacocinetica brivaracetamului nu a fost afectată semnificativ de rasă (caucazieni, asiatici) într-o modelare farmacocinetică populațională la pacienții epileptici. Numărul de pacienți cu alte origini etnice a fost limitat.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

EC₅₀ (concentrația plasmatică a brivaracetamului corespunzătoare cu 50% din efectul maxim) a fost estimată la 0,57 mg/L. Această concentrație plasmatică este ușor peste expunerea mediană obținută după administrarea dozelor de brivaracetam 50 mg/zi. Reducerea suplimentară a frecvenței crizelor se obține prin creșterea dozei la 100 mg/zi și atinge un nivel stabil la 200 mg/zi.

Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic cu o perioadă de evaluare de 3 săptămâni și cu creștere progresivă a dozelor în 3 pași, fixată săptămânal, în care s-a utilizat brivaracetam sub formă de soluție orală, au fost evaluați 99 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <16 ani. Brivaracetam a fost administrat cu doze crescute săptămânal de aproximativ 1 mg/kg/zi, 2 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi. Toate dozele au fost ajustate în funcție de greutatea corporală și nu au depășit un maximum de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi. La finalul perioadei de evaluare, subiecții au putut fi eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung, continuând tratamentul cu ultima doză administrată (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmatice s-au dovedit a fi proporționale cu dozele la toate grupele de vârstă. Modelarea farmacocinetică populațională a fost efectuată pe baza datelor privind concentrația plasmatică colectate intensiv în studiul de FC cu durata de 3 săptămâni și studiul de urmărire pe termen lung în curs de desfășurare. În analiză au fost incluși 232 de pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 17 ani. Analiza a indicat că dozele de 5,0 (greutăți corporale cuprinse între 10 și 20 kg) și 4,0 mg/kg/zi (greutăți corporale cuprinse între 20 și 50 kg) oferă aceeași concentrație plasmatică medie la starea de echilibru ca la adulții care primesc 200 mg/zi. Clearance-ul plasmatic estimat a fost de 0,96 l/oră, 1,61 l/oră, 2,18 l/oră și 3,19 l/oră pentru copiii cu greutatea corporală de 10 kg, 20 kg, 30 kg și respectiv 50 kg. În comparație, clearance-ul plasmatic la pacienții adulți (greutate corporală de 70 kg) a fost estimat la 3,58 l/oră. În prezent, nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de farmacologie privind siguranța, efectele predominante au fost legate de SNC (în special depresie SNC tranzitorie și activitate locomotorie spontană redusă) observată în multipli (mai mult de 50 de ori) ai dozei farmacologic active de brivaracetam de 2 mg/kg. Nu au fost afectate funcțiile de învățare și memorare.

Efectele hepatotoxice (în special porfirie) nu au fost observate în studiile clinice însă observate în studiile toxicologice cu doze repetate administrate la câini, la o expunere similară cu ASC plasmatică. Cu toate acestea, datele toxicologice acumulate referitor la brivaracetam și la un compus înrudit structural indică faptul că modificările hepatice la câine s-au dezvoltat prin mecanisme care nu sunt relevante pentru oameni. Nu s-au observat modificări hepatice negative la șobolani și maimuțe după administrarea cronică a brivaracetamului, la o expunere de 5 și 42 de ori mai mare față de expunerea ASC clinică. La maimuțe, semnele SNC (epuizare, dezechilibru, mișcări neîndemânate) s-au manifestat la Cmax clinic de 64 de ori mai mare, aceste efecte fiind mai puțin vizibile în timp.

Studiile de genotoxicitate nu au detectat activitate mutagenă sau clastogenă. Studiile de carcinogenitate nu au indicat potențial oncogen la șobolani, în timp ce incidența crescută a tumorilor hepatogene la masculii șoareci sunt considerate rezultatul unui mod de acțiune non-genotoxic asociat cu inducerea unei enzime hepatice de tipul fenobarbitonei, un fenomen cunoscut specific rozătoarelor.

Brivaracetam nu a afectat fertilitatea la masculi sau femele și nu a demonstrat un potențial teratogen la șobolan sau iepure. Embriotoxicitatea a fost observată la iepuri la o doză de brivaracetam cu toxicitate maternă, cu un nivel de expunere de 8 ori expunerea clinică pe baza ASC, la doza recomandată maximă. La șobolani, s-a demonstrat că brivaracetam traversează placenta și este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează, la concentrații similare cu nivelurile plasmatice materne.

Brivaracetam nu a prezentat potențial de dependență la șobolani.

Studii la animalele tinere

La șobolanii tineri, cele nivelurile de expunere ale brivaracetamului de 6 până la de 15 ori expunerii clinice pe baza ASC la doza maximă recomandată, induc reacții adverse de dezvoltare (și anume mortalitate, semne clinice, greutate corporală redusă și greutate cerebrală redusă). Nu au existat reacții adverse privind funcția SNC, examenul neuropatologic și examenul histopatologic cerebral. La câinii tineri, modificările induse de brivaracetam, la un nivel de expunere de 6 ori mai mare decât expunerea clinică pe baza ASC, au fost similare cu cele observate la animale adulte. Nu au existat reacții adverse în niciunul dintre criteriile clinice standard de dezvoltare sau maturizare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului)
Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Carmeloză sodică
Sucraloză
Sorbitol lichid (E420)
Glicerol (E422)
Aromă de zmeură (propilenglicol (E1520) 90% - 98%)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După prima deschidere a flaconului: 8 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, de 300 ml (tip III), prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii (din polipropilenă), care conține și o seringă gradată de 5 ml (gradații albastre) și una de 10 ml (gradații negre), pentru administrare orală (din polipropilenă, polietilenă) și un adaptor pentru seringă (polietilenă).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat, pur sau diluat, sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgia

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/021

9. DATA PRIMEI AUTORIZAȚII/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 octombrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține brivaracetam 10 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține brivaracetam 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține sodiu 3,8 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injecție/perfuzie)

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Briviact este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți și copii cu vârsta începând de la 2 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Soluția injectabilă/perfuzabilă de brivaracetam este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă. Nu există experiență legată de administrarea intravenoasă de două ori pe zi a brivaracetamului, pe o perioadă mai mare de 4 zile.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Doza inițială recomandată	Doza de întreținere recomandată	Intervalul de doze terapeutice*
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți		
50 mg/zi (sau 100 mg/zi)**	100 mg/zi	50 - 200 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)**	2 mg/kg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)**	2,5 mg/kg/zi	1 - 5 mg/kg/zi

* În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficiente.

** În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic

Adulți

Tratamentul cu brivaracetam poate fi inițiat prin administrare orală sau prin administrare intravenoasă. Când se face conversia de la administrarea orală la administrarea intravenoasă sau invers, trebuie să fie menținute doza zilnică totală și frecvența de administrare.

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacții adverse potențiale. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

Întreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.

Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).

După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Experiența clinică la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu afecțiune renală în stadiu terminal care necesită dializă.

Pe baza datelor la adulți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu funcție renală deteriorată. Nu sunt disponibile date provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La pacienții cu insuficiență hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Vârsta și greutatea corporală	Doza inițială recomandată	Doza zilnică maximă recomandată
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți	50 mg/zi	150 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg	1 mg/kg/zi	3 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg	1 mg/kg/zi	4 mg/kg/zi

Pacienți copii cu vârsta sub 2 ani

Eficacitatea brivaracetam la pacienții copii cu vârsta sub 2 ani nu a fost încă stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot emite recomandări privind dozele.

Mod de administrare

- Bolus intravenos: brivaracetam poate fi administrat sub formă de bolus intravenos, fără diluare.
- Perfuzie intravenoasă: brivaracetam pot fi diluat într-un diluant compatibil și administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute (vezi pct 6.6). Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Administrarea de brivaracetam în bolus intravenos sau perfuzie intravenoasă nu a fost studiată în stări acute, cum este status epilepticus și deci, nu este recomandat în aceste stări.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideație suicidară și comportament suicidar

Ideația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice (MAE), inclusiv brivaracetam, în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Nu se cunoaște mecanismul acestui risc, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru brivaracetam.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor

acestora) trebuie să li se va recomanda să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de idee de suicid și comportament suicidar. Vezi și pct. 4.8, datele la copii și adolescenți.

Insuficiență hepatică

Datele clinice privind utilizarea brivaracetam la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă sunt limitate. Se recomandă ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot pune viața în pericol sau care pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu brivaracetam. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie sfătuiți cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne sau simptome ce sugerează astfel de reacții, administrarea brivaracetamului trebuie oprită imediat și un tratament alternativ trebuie luat în considerare.

Excipienți

Acest medicament conține 19,1 mg sodiu per flacon, echivalent cu 1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii formale privind interacțiunile doar la adulți.

Interacțiuni farmacodinamice

Tratament concomitent cu levetiracetam

În studiile clinice, cu toate că datele sunt limitate, nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate (vezi pct. 5.1).

Interacțiune cu alcoolul etilic

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică între brivaracetam 200 mg, monodoză și etanol 0,6 g/l perfuzie continuă la subiecții sănătoși, nu au existat interacțiuni farmacocinetice, însă brivaracetam aproape a dublat efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii brivaracetam

Datele *in vitro* sugerează că brivaracetam prezintă un potențial de interacțiune redus. Principala cale de metabolizare a brivaracetamului este prin hidroliză independentă de CYP. O a doua cale de metabolizare implică hidroxilarea mediată de CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut. Sunt disponibile date clinice limitate care sugerează faptul că administrarea concomitentă de canabidiol poate crește expunerea plasmatică la brivaracetam, posibil prin intermediul inhibării CYP2C19, însă relevanța clinică este incertă.

Rifampicină

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic (600 mg/zi timp de 5 zile), a redus aria de sub curba concentrației plasmatice de brivaracetam (ASC) cu 45%. Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

MAE puternic inductoare enzimatic

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam scad la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatic (carmazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei (vezi tabelul 1).

Alți inductori enzimatici

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoare (Hypericum perforatum)) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Brivaracetam administrat în doze de 50 sau 150 mg/zi nu a afectat ASC a midazolamului (metabolizat de CYP3A4). Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut.

Studiile *in vitro* au arătat că brivaracetam determină o inhibare scăzută a izoformelor CYP450 sau nu le inhibă deloc cu excepția CYP2C19. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam). La testarea *in vitro* brivaracetam nu a indus CYP1A1/2, dar a indus ușor CYP3A4 și CYP2B6. Nu s-a detectat inducerea CYP3A4 *in vivo* (vezi midazolam mai sus). Nu s-a investigat inducerea CYP2B6 *in vivo* și brivaracetam poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2B6 (de exemplu efavirenz). Studiile de interacțiune pentru a determina efectele inhibitorii potențiale asupra transportorilor au concluzionat că nu au existat efecte relevante clinic în vitro cu excepția OAT3. În vitro, brivaracetam inhibă OAT3, jumătatea concentrației inhibitorii maxime fiind de 42 de ori mai mare decât C_{max} la doza clinică maximă. Brivaracetam 200 mg/zi poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OAT3.

Medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între brivaracetam (50 mg/zi până la 200 mg/zi) și alte MAE au fost investigate în cadrul unei analize cumulate a concentrațiilor plasmatice de medicament din toate studiile clinice de fază 2-3 într-o analiză farmacocinetică a populației din studiile de fază 2-3 controlate cu placebo și în studiile dedicate privind interacțiunile între medicamente (pentru următoarele medicamente: carbamazepină, lamotrigină, fenitoină și topiramat). Efectul interacțiunilor asupra concentrației plasmatice este prezentat pe scurt în tabelul 1 (creștere indicată de simbolul „↑” și scădere indicată de simbolul „↓”, aria de sub curba concentrației plasmatice față de curba „ASC”, concentrația maximă observată exprimată ca C_{max}).

Tabelul 1: Interacțiuni farmacocinetice între brivaracetam și alte MAE

MAE administrat concomitent	Influența MAE asupra concentrației plasmatice de brivaracetam	Influența brivaracetam asupra concentrației plasmatice de MAE
Carbamazepină	ASC 29% ↓ C _{max} 13% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Carbamazepină - Nu există Carbamazepină-epoxidă ↑ (Vezi mai jos) Nu sunt necesare ajustări de doză.
Clobazam	Nu există date disponibile	Nu există
Clonazepam	Nu există date disponibile	Nu există
Lacosamidă	Nu există date disponibile	Nu există
Lamotrigină	Nu există	Nu există
Levetiracetam	Nu există	Nu există
Oxcarbazepină	Nu există	Nu există (monohidroxi derivat, MHD)
Fenobarbital	ASC 19% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există
Fenitoină	ASC 21% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există ^a ASC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nu există date disponibile	Nu există
Topiramat	Nu există	Nu există
Acid valproic	Nu există	Nu există
Zonisamidă	Nu există date disponibile	Nu există

^a bazat pe un studiu care a implicat administrarea unei doze care depășește doza terapeutică de brivaracetam de 400 mg/zi.

Carbamazepină

Brivaracetam este un inhibitor reversibil moderat al epoxid hidrolazei care determină o concentrație crescută de epoxi-carbamazepină, un metabolit activ al carbamazepinei. În studiile clinice controlate, concentrația plasmatică de epoxi-carbamazepină a crescut cu o medie de 37%, 62% și 98%, cu o variație minoră pentru dozele de brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi. Nu s-au observat riscuri privind siguranța. Brivaracetamul și valproatul nu au avut efect cumulativ asupra ASC pentru epoxi-carbamazepină.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a brivaracetamului (100 mg/zi) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg) nu a influențat farmacocinetica nici uneia dintre substanțe. La administrarea concomitentă a brivaracetamului în doză de 400 mg/zi (dublul dozei zilnice maxime recomandate) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg), s-a observat o reducere a valorilor ASC pentru estrogen și progesteron cu 27%, respectiv 23%, fără impact asupra supresiei ovulației. Nu au existat în general modificări în profilurile concentrație-timp ale markerilor endogeni estradiol, progesteron, hormon luteinizant (LH), hormon de stimulare foliculară (FSH) și globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Medicii vor aborda aspectele de planificare familială și contracepție alături de femeile aflate la vârstă fertilă care iau brivaracetam (vezi pct. Sarcină).

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, utilizarea brivaracetamului va trebui să fie reevaluată cu atenție.

Sarcina

Risc în legătură cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general

Pentru toate medicamentele antiepileptice, s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prezintă o prevalență a malformațiilor de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care primește tratament, a fost observată o creștere atunci când a fost folosită politerapia, cu toate că gradul în care tratamentul și/sau boala subiacentă sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat. Întreruperea tratamentelor antiepileptice poate conduce la exacerbarea bolii, ceea ce ar putea dăuna mamei și fătului.

Risc în legătură cu brivaracetamul

Datele privind utilizarea brivaracetam la femeile însărcinate sunt limitate. Nu există date privind transferul placentar la oameni, însă s-a demonstrat că brivaracetam trece prin placentă la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni. Studiile efectuate la animale nu au detectat niciun potențial teratogen al brivaracetamului (vezi pct. 5.3).

În studiile clinice, brivaracetam a fost utilizat ca tratament adjuvant, iar atunci când a fost utilizat alături de carbamazepină, a indus o creștere asociată cu doza a concentrației de metabolit activ, epoxi-carbamazepină (vezi pct. 4.5). Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică a acestui efect în sarcină.

Ca măsură de precauție, brivaracetam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar din punct de vedere clinic (dacă beneficiul terapeutic al mamei depășește în mod clar riscul potențial pentru făt).

Alăptarea

Brivaracetam se excretă în laptele matern uman. Se va decide dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu brivaracetam, luând în considerare beneficiul pe care îl aduce medicamentul mamei. În cazul administrării concomitente de brivaracetam și carbamazepină, cantitatea de epoxi-carbamazepină excretată în laptele matern ar putea crește. Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul brivaracetamului asupra fertilității la oameni. La șobolani, brivaracetam nu a avut efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brivaracetam are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta somnolență, amețeală și alte simptome la nivelul sistemului nervos central (SNC). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se vor familiariza cu efectele brivaracetamului asupra capacității lor de a desfășura astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (>10%), în cazul administrării brivaracetam, au fost: somnolență (14,3%) și amețeală (11,0%). Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Somnolența și oboseala au fost raportate cu o incidență mai mare odată cu creșterea dozei.

Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 3,5%, 3,4% și 4,0% pentru pacienții randomizați la brivaracetam la doze de 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi și 1,7% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu brivaracetam au fost amețea (0,8%) și convulsiile (0,8%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei bazei de date referitoare la siguranță a trei studii controlate cu placebo, cu doză fixă, la subiecți cu vârstă ≥ 16 ani și după punerea pe piață sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	gripă
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	hipersensibilitate de tip I
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	scăderea poftei de mâncare
Tulburări psihice	Frecvente	depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	ideație suicidală, tulburări psihice, agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	amețea, somnolență
	Frecvente	convulsie, vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	infecții ale căilor respiratorii superioare, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	greață, vărsături, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	sindromul Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	oboseală

⁽¹⁾ Reacții adverse raportate după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenia a fost raportată la 0,5% (6/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0% (0/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Patru dintre acești subiecți prezentau valori scăzute ale neutrofilelor la momentul inițial și au prezentat o scădere suplimentară a numărului de neutrofile după inițierea tratamentului cu brivaracetam. Niciunul dintre cele 6 cazuri de neutropenie nu a fost sever, nu a necesitat tratament special și nu a condus la întreruperea tratamentului cu brivaracetam și niciunul nu a prezentat infecții asociate.

Ideația suicidală a fost raportată la 0,3% (3/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0,7% (3/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice derulate pe termen scurt la pacienții epileptici tratați cu brivaracetam, nu au existat cazuri de sinucidere și tentative de suicid, însă ambele au fost raportate în studii de extensie deschise (vezi pct. 4.4).

Reacții sugestive pentru hipersensibilitate imediată (de tip I) au fost raportate la un număr mic de pacienți tratați cu brivaracetam (9/3022) în timpul studiilor clinice.

Reacțiile adverse în cazul administrării intravenoase, în general, par să fie similare cu cele observate în cazul administrării pe cale orală. Administrarea intravenoasă a fost asociată cu durere la nivelul locului de perfuzie, la 2,8% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al brivaracetamului observat la copii începând cu vârsta de 1 lună a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți. În studiile în regim deschis, necontrolate, pe termen lung, ideea suicidară a fost raportată la 4,7% dintre pacienții copii și adolescenți (evaluați începând cu vârsta de 6 ani, mai frecvent la adolescenți), comparativ cu 2,4% din adulți, iar tulburările comportamentale au fost raportate la 24,8% din pacienții copii și adolescenți, comparativ cu 15,1% din adulți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la încetarea administrării medicației de studiu. O reacție adversă suplimentară raportată la copii a fost hiperactivitatea psihomotorie (4,7%).

Nu a fost identificat un tipar specific al evenimentelor adverse (EA) la copiii cu vârsta între 1 lună și < 4 ani comparativ cu grupele de copii și adolescenți de vârste mai mari. Nu au fost identificate informații semnificative privind siguranța care să indice incidența în creștere a vreunui EA anume la această grupă de vârstă. Deoarece datele disponibile la copiii cu vârsta sub 2 ani sunt limitate, brivaracetamul nu este indicat în acest interval de vârstă. Datele clinice disponibile la nou-născuți sunt limitate.

Vârstnici

Dintre cei 130 pacienți vârstnici, înrolați în programul de dezvoltare de fază 2/3 cu brivaracetam (44 cu epilepsie), 100 aveau vârsta de 65-74 ani, iar 30 aveau vârsta de 75-84 ani. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici pare a fi similar cu cel observat la pacienții adulți mai tineri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența clinică în ceea ce privește supradozajul cu brivaracetam la om este limitată. Somnolența și amețeala au fost raportate la un voluntar sănătos la care s-a administrat o singură doză de 1400 mg de brivaracetam.

În cazul supradozajului cu brivaracetam au fost raportate următoarele reacții adverse: greață, vertij, tulburare de echilibru, anxietate, fatigabilitate, iritabilitate, agresivitate, insomnie, depresie și ideea suicidară în cadrul experienței după punerea pe piață. În general, reacțiile adverse asociate cu supradozajul de brivaracetam au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu brivaracetam. Tratamentul administrat în cazul unui supradozaj trebuie să includă măsuri generale de susținere. Deoarece mai puțin de 10% din brivaracetam se elimină în urină, nu se preconizează că hemodializa va îmbunătăți semnificativ clearance-ul brivaracetamului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX23

Mecanism de acțiune

Brivaracetam manifestă o afinitate înaltă și selectivă pentru proteina 2A din veziculele sinaptice (SV2A), o glicoproteină transmembranară prezentă la nivel presinaptic în neuroni și în celule endocrine. Cu toate că rămâne ca rolul exact al acestei proteine să fie elucidat, s-a demonstrat că modulează exocitoza neurotransmițătorilor. Legarea la SV2A este considerată principalul mecanism de activitate anticonvulsivantă a brivaracetamului.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea brivaracetam ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale (POS) a fost stabilită în 3 studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu doze fixe, multicentrice, la pacienți cu vârsta de 16 ani și peste. În aceste studii, doza zilnică de brivaracetam a variat între 5 și 200 mg/zi. Toate studiile au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 12 săptămâni, fără creștere treptată a dozelor. Din cei 1558 pacienți ce au primit medicamente în cadrul studiului, 1099 au primit brivaracetam. Criteriile de înrolare în studiu impuneau ca pacienții să prezinte convulsii necontrolate cu debut parțial în ciuda tratamentului cu 1 sau 2 MAE concomitente. În cursul perioadei inițiale, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut cel puțin 8 crize convulsive parțiale. Criteriile de evaluare finală principale, din studiile de fază 3, au fost reducerea procentuală a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de placebo și proporția respondenților 50% pe baza unei reduceri de 50% a frecvenței crizelor convulsive parțiale, față de momentul inițial.

Cele mai frecvente MAE, luate la momentul intrării în studiu, au fost carbamazepină (40,6%), lamotrigină (25,2%), valproat (20,5%), oxcarbazepină (16,0%), topiramat (13,5%), fenitoină (10,2%) și levetiracetam (9,8%). Frecvența mediană a crizelor la momentul inițial, în cele 3 studii, a fost de 9 crize convulsive per 28 de zile. Pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 23 ani. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. În general, brivaracetamul administrat în doze cuprinse între 50 mg/zi și 200 mg/zi, a fost eficient ca tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste.

Tabelul 2: Rezultatele cheie de eficacitate privind frecvența crizelor convulsive parțiale pe o perioadă de 28 de zile

Studiu	Placebo	Brivaracetam		
		* Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
Studiu N01253⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Proporția respondenților 50%	16,7	32,7* (p=0,0015)	~	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studiu N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Proporția respondenților 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studiu N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Proporția respondenților 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)

Studiu	Placebo	Brivaracetam		
		* Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pacienți randomizați care au primit cel puțin 1 doză de medicament investigat

~ Doze nestudiate

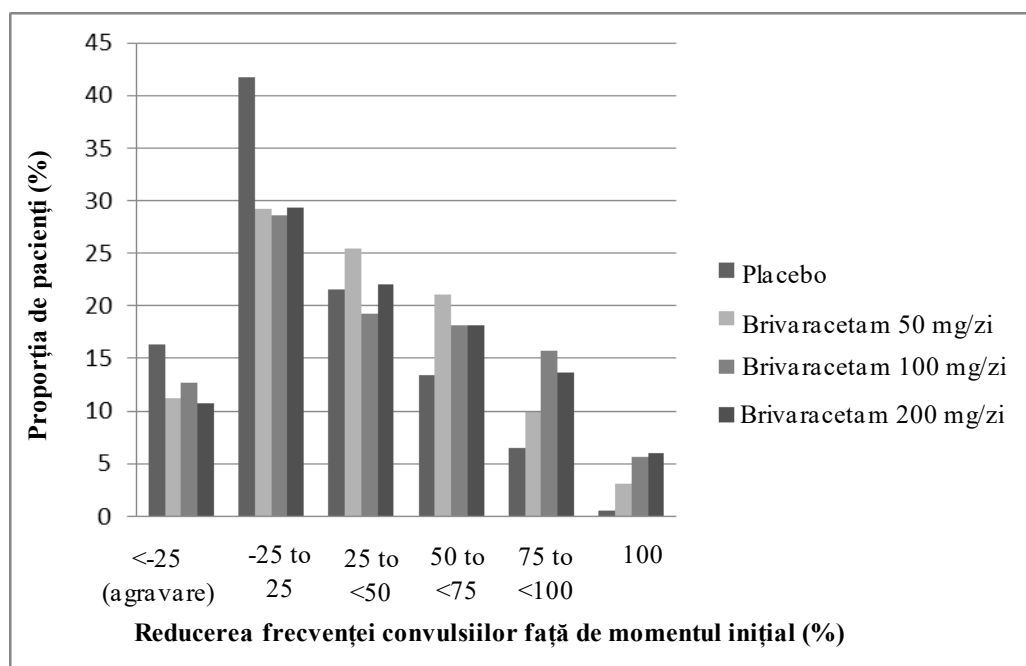
* Semnificativ statistic

⁽¹⁾Aproximativ 20% dintre pacienți au primit levetiracetam concomitent ⁽²⁾Rezultatul principal pentru N01252 nu a atins semnificație statistică pe baza procedurii de testare secvențială. Doza de 100 mg/zi a fost semnificativă nominal.

În studiile clinice, reducerea frecvenței crizelor față de placebo a fost mai mare în cazul dozei de 100 mg/zi față de doza de 50 mg/zi. Brivaracetam 50 mg/zi și 100 mg/zi au prezentat un profil de siguranță similar, inclusiv evenimente adverse referitoare la SNC și cu utilizarea de lungă durată, cu excepția unei creșteri dependente de doză a incidenței somnolenței și oboselii.

Figura 1 prezintă procentul de pacienți (excluzând pacienții tratați concomitent cu levetiracetam) în funcție de categoria de reducere a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial, timp de 28 de zile în toate cele 3 studii. Pacienții cu o creștere de peste 25% a crizelor cu debut parțial sunt prezentați în stânga în categoria „agravare”. Pacienții cu o îmbunătățire a reducerii procentuale a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial sunt indicați în cele 4 categorii localizate cel mai în dreapta. Procentele de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor au fost de 20,3%, 34,2%, 39,5%, și 37,8% pentru placebo, 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi.

Figura 1: Procent de pacienți per categorie de răspuns al crizelor convulsive pentru brivaracetam și placebo timp de 12 săptămâni în toate cele trei studii clinice pivot, în regim dublu-orb



Într-o analiză cumulată a celor trei studii clinice pivot, nu s-au observat diferențe de eficacitate (măsurată ca rată a respondenților 50%) în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi, la administrarea concomitentă a brivaracetamului cu MAE inductoare sau neinductoare. În studiile clinice, 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) și 4,0% (10/249) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi nu au mai prezentat crize în perioada de tratament de 12 săptămâni comparativ cu 0,5% (2/418) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Îmbunătățirea prin reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor timp de 28 de zile a fost observată la pacienții tratați cu brivaracetam care aveau convulsii de tip IC (convulsii tonico-clonice generalizate secundare) la momentul inițial, (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) și 82,1% (n=75) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi comparativ cu 33,3% (n=115) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Nu s-a stabilit eficacitatea brivaracetamului în monoterapie. Nu se recomandă utilizarea brivaracetamului în monoterapie.

Tratamentul cu levetiracetam

În două studii clinice randomizate, controlate cu placebo, de fază 3, levetiracetam a fost administrat ca MAE concomitent la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate că numărul de subiecți este limitat, nu s-au observat beneficii ale brivaracetamului față de placebo, la pacienții care iau concomitent levetiracetam, care poate reflecta competiție la locul de legare al SV2A. Nu s-au observat probleme suplimentare privind siguranța și tolerabilitatea.

Într-un al treilea studiu, o analiză pre-specificată a demonstrat eficacitate față de placebo pentru dozele de 100 mg/zi și 200 mg/zi la pacienții cu expunere anterioară la levetiracetam. Eficacitatea inferioară observată la acești pacienți comparativ cu pacienții netratați anterior cu levetiracetam a fost probabil din cauza numărului mai mare de medicamente antiepileptice anterior utilizate și a frecvenței crizelor față de momentul inițial.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Cele trei studii clinice pivot, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, au inclus 38 de pacienți vârstnici, cu vârsta între 65 și 80 de ani. Cu toate că datele sunt limitate, eficacitatea a fost similară cu cea a subiecților mai tineri.

Studii de extensie deschise

În toate studiile, 81,7% dintre pacienții care au încheiat studiile randomizate au fost înrolați în studiile de extensie deschise, de lungă durată. De la intrarea în studiile randomizate, 5,3% dintre subiecții expuși la brivaracetam timp de 6 luni (n=1.500) nu au prezentat crize convulsive, comparativ cu 4,6% și 3,7% dintre subiecții expuși timp de 12 luni (n=1188), respectiv 24 luni (n=847). Deoarece o mare parte din subiecți (26%) au întrerupt studiile deschise din cauza lipsei de eficacitate, a apărut o problemă de selecție pacienții rămași în studiu răspunzând mai bine decât cei care au încetat prematur participarea la studiu.

La pacienții monitorizați în studiile de extensie deschise, timp de 8 ani, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile clinice controlate cu placebo, derulate pe termen scurt.

Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, crizele convulsive parțiale prezintă o fiziopatologie similară cu cea a adolescenților și adulților. Experiența utilizării medicamentelor antiepileptice sugerează că rezultatele studiilor de eficacitate efectuate la adulți pot fi extrapolate la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, cu condiția stabilirii ajustării dozelor la copii și adolescenți și a demonstrării siguranței (vezi pct. 5.2 și 4.8). Dozele pentru pacienții cu vârste începând de la 2 ani au fost definite utilizând ajustări ale dozelor bazate pe greutatea corporală, care au fost stabilite pentru a atinge concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulții cărora li s-au administrat doze eficiente (vezi pct. 5.2).

Un studiu de siguranță pe termen lung, necontrolat, în regim deschis a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 16 ani) care au continuat tratamentul după finalizarea studiului FC (vezi pct. 5.2), copii care au continuat tratamentul după finalizarea studiului IV (intravenos) privind siguranța și copii înrolați direct în studiul de siguranță. Copiilor care s-au înrolat direct li s-a administrat brivaracetam cu doză inițială de 1 mg/kg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la 5 mg/kg/zi prin dublarea dozei la intervale de o săptămână. Niciun copil nu a primit o doză mai mare de 200 mg/zi. Pentru copiii cu o greutate corporală de 50 kg sau peste, doza inițială de brivaracetam a fost de 50 mg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la un maximum de 200 mg/zi prin creșteri săptămânale de 50 mg/zi.

Din studiile de siguranță și FC în regim deschis, grupate, efectuate în terapia adjuvantă, s-a administrat brivaracetam la 186 copii cu POS în intervalul de vârstă cuprins între 1 lună și < 16 ani, dintre care 149 au fost tratați timp de ≥ 3 luni, 138 timp de ≥ 6 luni, 123 timp de ≥ 12 luni, 107 timp de ≥ 24 luni și 90 timp de ≥ 36 luni.

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o amânare a obligației de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu brivaracetam la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu epilepsie cu crize convulsive parțiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Brivaracetam comprimate filmate, soluție orală și soluție pentru injecție intravenoasă prezintă aceeași ASC, în timp ce concentrația plasmatică maximă este ușor mai mare după administrarea intravenoasă. Brivaracetam prezintă farmacocinetică liniară și independentă de timp, cu o variabilitate intra- și interindividuală mică și absorbție completă, legare foarte redusă de proteine, excreție renală după metabolizare extinsă și metaboliți inactivi farmacologic.

Absorbție

Brivaracetam se absoarbe rapid și complet după administrarea orală, iar biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. t_{\max} median pentru comprimatele luate fără alimente este de 1 oră (intervalul t_{\max} este de 0,25 până la 3 ore).

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în lipide a încetinit rata de absorbție (t_{\max} median 3 h) și a redus concentrația plasmatică maximă (cu 37% mai mică) de brivaracetam, în timp ce mărimea absorbției nu s-a modificat.

Distribuție

Brivaracetam se leagă slab ($\leq 20\%$) de proteinele plasmatică. Volumul de distribuție este de 0,5 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei din organism.

Datorită lipofilicității sale (Log P), brivaracetam prezintă o permeabilitate ridicată prin membrana celulară.

Metabolizare

Brivaracetam este metabolizat, în principal, prin hidroliza grupării amidă conducând la formarea acidului carboxilic corespunzător (eliminare aproximativ 60%) și, secundar, prin hidroxilarea catenei laterale de propil (eliminare aproximativ 30%). Hidroliza grupării amidă care conduce la metabolizarea acidului carboxilic (34% din doză în urină) este susținută de amidaza hepatică și extrahepatică. *In vitro*, hidroxilarea brivaracetamului este mediată în principal de CYP2C19. Ambii metaboliți sunt metabolizați mai departe, formând un acid hidroxilat comun, format, în principal, prin hidroxilarea catenei laterale propil a metabolitului acidului carboxilic (în principal de către CYP2C9). *In vivo*, la subiecții umani cu mutații ineficace ale CYP2C19, producția de hidroxi-metabolit scade de 10 ori în timp ce cea a brivaracetamului a crescut cu 22% sau 42% la persoanele cu una sau ambele alele mutante. Cei trei metaboliți nu sunt activi farmacologic.

Eliminare

Brivaracetam se elimină în principal prin metabolizare și prin excreție în urină. Peste 95% din doză, inclusiv metaboliți, se excretă în urină în 72 de ore de la administrare. Mai puțin de 1% din doză se excretă în materii fecale și mai puțin de 10% din brivaracetam se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal ($t_{1/2}$) este de aproximativ 9 ore. S-a estimat un clearance plasmatic total la pacienți de 3,6 L/h.

Liniaritate

Farmacocinetica este proporțională cu doza de la 10 mg până la cel puțin 600 mg.

Interacțiuni cu alte medicamente

Brivaracetam este eliminat prin multiple căi, inclusiv excreția renală, hidroliza nemediată de CYP și oxidările mediate de CYP. *In vitro*, brivaracetamul este un substrat al glicoproteinei-P umane (gp-P), nici al proteinelor de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP) 1 și 2, și probabil nici polipeptidul transportor anionic organic 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3.

Testele *in vitro* au indicat că eliminarea brivaracetamului nu trebuie să fie afectată semnificativ de niciun CYP (de ex CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4) sau de inhibitori.

In vitro, brivaracetam nu a fost un inhibitor al CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, sau al transportatorilor P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OCT1 la concentrații relevante clinic. *In vitro*, brivaracetam nu a indus CYP1A2.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici (65 de ani și peste)

Într-un studiu derulat la subiecți vârstnici (65-79 ani; cu un clearance al creatininei de 53 până la 98 ml/min/1,73 m²) care au primit brivaracetam 400 mg/zi, administrat de două ori pe zi (bid), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brivaracetam a fost de 7,9 ore și de 9,3 ore în grupele de vârstă de 65 până la 75, respectiv >75 ani. Clearance-ul plasmatic al brivaracetamului la starea de echilibru a fost similar (0,76 ml/min/kg) cu cel al subiecților masculini tineri sănătoși (0,83 ml/min/kg). (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un studiu derulat pe subiecți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m² și care nu necesită dializă) a indicat că ASC plasmatică a brivaracetamului a crescut moderat (+21%) comparativ cu subiecții de control sănătoși, în timp ce ASC pentru metaboliții acid, hidroxi și hidroxiacid a crescut de 3-, 4-, respectiv 21 de ori. Clearance-ul renal al acestor metaboliți non-activi a scăzut de 10 ori. Metabolitul hidroxiacid nu a indicat probleme de siguranță în studiile non-clinice. Brivaracetam nu a fost studiat la pacienții sub hemodializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Un studiu farmacocinetic la subiecți cu ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) a indicat o creștere similară a expunerii la brivaracetam indiferent de gradul de severitate a bolii (50%, 57% și 59%) în raport cu subiecții de control sănătoși cu caracteristici echivalente (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală

S-a estimat o scădere de 40% în concentrația plasmatică la starea de echilibru, într-un interval de greutate corporală între 46 kg și 115 kg. Cu toate acestea, nu este considerată a fi o diferență relevantă clinic.

Sex

Nu există diferențe relevante clinic în farmacocinetica brivaracetamului în funcție de sex.

Rasă

Farmacocinetica brivaracetamului nu a fost afectată semnificativ de rasă (caucazieni, asiatici) într-o modelare farmacocinetică populațională la pacienții epileptici. Numărul de pacienți cu alte origini etnice a fost limitat.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

EC50 (concentrația plasmatică a brivaracetamului corespunzătoare cu 50% din efectul maxim) a fost estimată la 0,57 mg/L. Această concentrație plasmatică este ușor peste expunerea mediană obținută după administrarea dozelor de brivaracetam 50 mg/zi. Reducerea suplimentară a frecvenței crizelor se obține prin creșterea dozei la 100 mg/zi și atinge un nivel stabil la 200 mg/zi.

Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic cu o perioadă de evaluare de 3 săptămâni și cu creștere progresivă a dozelor în 3 pași, fixată săptămânal, în care s-a utilizat brivaracetam sub formă de soluție orală, au fost evaluați 99 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <16 ani. Brivaracetam a fost administrat cu doze crescute săptămânal de aproximativ 1 mg/kg/zi, 2 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi. Toate dozele au fost ajustate în funcție de greutatea corporală și nu au depășit un maximum de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi. La finalul perioadei de evaluare, subiecții au putut fi eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung, continuând tratamentul cu ultima doză administrată (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmatice s-au dovedit a fi proporționale cu dozele la toate grupele de vârstă. Modelarea farmacocinetică populațională a fost efectuată pe baza datelor privind concentrația plasmatică colectate intensiv în studiul de FC cu durata de 3 săptămâni și studiul de urmărire pe termen lung în curs de desfășurare. În analiză au fost incluși 232 de pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 17 ani. Analiza a indicat că dozele de 5,0 (greutăți corporale cuprinse între 10 și 20 kg) și 4,0 mg/kg/zi (greutăți corporale cuprinse între 20 și 50 kg) oferă aceeași concentrație plasmatică medie la starea de echilibru ca la adulții care primesc 100 mg de două ori pe zi. Clearance-ul plasmatic estimat a fost de 0,96 l/oră, 1,61 l/oră, 2,18 l/oră și 3,19 l/oră pentru copiii cu greutatea corporală de 10 kg, 20 kg, 30 kg și respectiv 50 kg. În comparație, clearance-ul plasmatic la pacienții adulți (greutate corporală de 70 kg) a fost estimat la 3,58 l/oră. În prezent, nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de farmacologie privind siguranța, efectele predominante au fost legate de SNC (în special depresie SNC tranzitorie și activitate locomotorie spontană redusă) observată în multipli (mai mult de 50 de ori) ai dozei farmacologic active de brivaracetam de 2 mg/kg. Nu au fost afectate funcțiile de învățare și memorare.

Efectele hepatotoxice (în special porfirie) nu au fost observate în studiile clinice însă observate în studiile toxicologice cu doze repetate administrate la câini, la o expunere similară cu ASC plasmatică. Cu toate acestea, datele toxicologice acumulate referitor la brivaracetam și la un compus înrudit structural indică faptul că modificările hepatice la câine s-au dezvoltat prin mecanisme care nu sunt relevante pentru oameni. Nu s-au observat modificări hepatice negative la șobolani și maimuțe după administrarea cronică a brivaracetamului, la o expunere de 5 și 42 de ori mai mare față de expunerea ASC clinică. La maimuțe, semnele SNC (epuizare, dezechilibru, mișcări neîndemânate) s-au manifestat la C_{max} clinic de 64 de ori mai mare, aceste efecte fiind mai puțin vizibile în timp.

Studiile de genotoxicitate nu au detectat activitate mutagenă sau clastogenă. Studiile de carcinogenitate nu au indicat potențial oncogen la șobolani, în timp ce incidența crescută a tumorilor hepatogene la masculii șoareci sunt considerate rezultatul unui mod de acțiune non-genotoxic asociat cu inducerea unei enzime hepatice de tipul fenobarbitonei, un fenomen cunoscut specific rozătoarelor.

Brivaracetam nu a afectat fertilitatea la masculi sau femele și nu a demonstrat un potențial teratogen la șobolan sau iepure. Embriotoxicitatea a fost observată la iepuri la o doză de brivaracetam cu toxicitate maternă, cu un nivel de expunere de 8 ori expunerea clinică pe baza ASC, la doza recomandată maximă. La șobolani, s-a demonstrat că brivaracetam traversează placentă și este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează, la concentrații similare cu nivelurile plasmatice materne.

Brivaracetam nu a prezentat potențial de dependență la șobolani.

Studii la animalele tinere

La șobolanii tineri, cea nivelurile de expunere ale brivaracetamului de 6 până la de 15 ori expunerii clinice pe baza ASC la doza maximă recomandată, induc reacții adverse de dezvoltare (și anume mortalitate, semne clinice, greutate corporală redusă și greutate cerebrală redusă). Nu au existat reacții adverse privind funcția SNC, examenul neuropatologic și examenul histopatologic cerebral. La câinii tineri, modificările induse de brivaracetam, la un nivel de expunere de 6 ori mai mare decât expunerea clinică pe baza ASC, au fost similare cu cele observate la animale adulte. Nu au existat reacții adverse în niciunul dintre criteriile clinice standard de dezvoltare sau maturizare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu (trihidrat)
Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După diluare, soluția injectabilă/perfuzabilă de brivaracetam s-a dovedit a fi compatibilă fizic și stabilă chimic, când este amestecată cu solvenți imenționați la pct. 6.6, pentru 24 de ore și păstrată în PVC sau pungi de poliolefină la temperaturi de până la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului diluat, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă (tip I) cu capacitate nominală de 6 ml, închise cu dopuri din cauciuc bromobutitic, siliconate și sigilate cu capace din aluminiu-polipropilenă. Fiecare flacon conține un volum de utilizare extractibil nu mai mic de 5 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă.

Fiecare cutie conține câte 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament este pentru utilizare unică; orice cantitate din soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Nu trebuie utilizată soluția ce conține particule materiale sau modificări de culoare.

Soluția injectabilă/perfuzabilă de brivaracetam este compatibilă fizic și stabilă chimic atunci când este amestecată cu următorii solvenți;

Solvenți:

- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție perfuzabilă Ringer lactat

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/022

9. DATA PRIMEI AUTORIZAȚII/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 octombrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (*Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate*)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
56 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/001 14 comprimate filmate
EU/1/15/1073/002 56 comprimate filmate
EU/1/15/1073/003 100 x 1 comprimate filmate
EU/1/15/1073/023 14 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (*Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate*)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/004 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. *(Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)*

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg comprimate
Brivaracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.

(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 25 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (*Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate*)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
56 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/005 14 comprimate filmate
EU/1/15/1073/006 56 comprimate filmate
EU/1/15/1073/007 100 x1 comprimate filmate
EU/1/15/1073/024 14 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 25 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/008 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 25 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 25 mg comprimate
Brivaracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.

(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 50 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
56 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/009 14 comprimate filmate
EU/1/15/1073/010 56 comprimate filmate
EU/1/15/1073/011 100 x1 comprimate filmate
EU/1/15/1073/025 14 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 50 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/012 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 50 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 50 mg comprimate
Brivaracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.

(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 75 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
56 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/013 14 comprimate filmate
EU/1/15/1073/014 56 comprimate filmate
EU/1/15/1073/015100 x1 comprimate filmate
EU/1/15/1073/026 14 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 75 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/016 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 75 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 75 mg comprimate
Brivaracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.

(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 100 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
56 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/017 14 comprimate filmate
EU/1/15/1073/018 56 comprimate filmate
EU/1/15/1073/019 100 x1 comprimate filmate
EU/1/15/1073/027 14 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 100 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/020 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 100 mg comprimate filmate
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 100 mg comprimate
Brivaracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.
(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE DE CARTON/FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg/ml soluție orală
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține brivaracetam 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol lichid (E420), propilenglicol (E1520) și parahidroxibenzoat de metil (E218).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. *(Numai pentru cutia de carton)*

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

300 ml
Sunt incluse în ambalaj două seringi pentru administrare orală (5 ml și 10 ml) cu 2 adaptoare. Discutați cu medicul dumneavoastră pe care trebuie să o utilizați.
Seringi de 10 ml și 5 ml *(ca simboluri colorate – numai pentru cutia de carton)*

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A nu se utiliza după 8 luni de la prima deschidere a flaconului.
Data deschiderii *(Numai pentru cutia de carton)*

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60 *(Adresa numai pentru cutia de carton)*

B-1070 Bruxelles

Belgia *(nume și adresă numai pentru cutia de carton, siglă pe cutie și etichetă)*

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/021

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

briviact 10 mg/ml *(Numai pentru cutia de carton)*

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. *(Numai pentru cutia de carton)*

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

(Numai pentru cutia de carton)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă
brivaracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține brivaracetam 10 mg.
Un flacon de 5 ml conține brivaracetam 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține acetat de sodiu (trihidrat), acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

50 mg/5 ml
10 flacoane soluție injectabilă/perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1073/022

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Briviact 10 mg/ml injecție/perfuzie
brivaracetam
IV

2. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Briviact 10 mg comprimate filmate
Briviact 25 mg comprimate filmate
Briviact 50 mg comprimate filmate
Briviact 75 mg comprimate filmate
Briviact 100 mg comprimate filmate
brivaracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact
3. Cum să luați Briviact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Briviact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează

Ce este Briviact

Briviact conține substanța activă brivaracetam. Face parte dintr-o clasă de medicamente denumite „anti-epileptice”. Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul epilepsiei.

Pentru ce se utilizează Briviact

- Briviact este utilizat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani.
- Se utilizează pentru tratarea unei forme de epilepsie în care apar crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară.
- Crizele convulsive parțiale sunt crize care debutează afectând doar o parte a creierului. Aceste crize convulsive parțiale se pot răspândi și extinde apoi pe zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului - sunt denumite crize convulsive parțiale cu „generalizare secundară”.
- Acest medicament v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de crize convulsive manifestate.
- Briviact se utilizează împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact

Nu luați Briviact dacă:

- sunteți alergic(ă) la brivaracetam, alți compuși chimici asemănători precum levetiracetam sau piracetam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă aveți nelămuriri, discutați cu medicul sau farmacistul înainte de a lua Briviact.
 - v-a apărut vreodată o erupție pe piele severă sau descumare a pielii, vezicule și/sau leziuni la nivelul gurii după ce ați luat Briviact.
- Au fost raportate reacții adverse grave la nivelul pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, în asociere cu tratamentul cu Briviact. Opriți utilizarea Briviact și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave la nivelul pielii descrise la pct. 4.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Briviact, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- Aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere. La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Briviact s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți astfel de gânduri, adresați-vă imediat medicului.
- Aveți probleme ale ficatului – doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza.

Copii

Briviact nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii cu vârsta sub 2 ani.

Briviact împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de Briviact:

- rifampicină – un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.
- sunătoare (de asemenea, cunoscută sub numele de *Hypericum perforatum*) – un medicament pe bază de plante folosit pentru a trata depresia și anxietatea, precum și alte afecțiuni.

Briviact împreună cu alcool

- Nu se recomandă asocierea acestui medicament cu alcool
- Dacă beți alcool în timp ce luați Briviact, efectele alcoolului s-ar putea amplifica.

Sarcina și alăptarea

Femeile fertile trebuie să discute cu medicul despre utilizarea măsurilor contraceptive.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu este recomandat să luați Briviact dacă sunteți gravidă, deoarece nu se cunosc efectele Briviact asupra sarcinii și a fătului.

Nu este recomandat să vă alăptați bebelușul în timp ce luați Briviact, pentru că Briviact se excretă în laptele matern.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Opierea tratamentului ar putea conduce la intensificarea crizelor și afecta copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să manifestați somnolență, amețală sau stare de oboseală pe durata administrării Briviact.

- Este mai probabil ca aceste efecte să apară la începutul tratamentului sau după creșterea dozei.
- Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu utilizați unelte sau utilaje înainte să observați cum vă afectează medicamentul.

Briviact conține lactoză și sodiu

Briviact comprimate filmate conțin:

- lactoză (un tip de zahăr) – Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
- sodiu – Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Briviact

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Alte forme ale acestui medicament pot fi mai adecvate pentru anumiți pacienți, de exemplu copii (dacă nu pot fi înghițite comprimate întregi, de exemplu); adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Veți lua Briviact împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

Cât să luați

Medicul dumneavoastră va stabili doza zilnică corectă pentru dumneavoastră. Luați doza zilnică împărțită în două doze egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și adulți

- Doza recomandată este cuprinsă între 25 mg și 100 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

Adolescenți și copii cu greutatea între 20 kg și mai puțin de 50 kg

- Doza recomandată este cuprinsă între 0,5 mg și 2 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg

- Doza recomandată este de la 0,5 mg la 2,5 mg pe kg greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul copilului dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru copilul dumneavoastră.

Persoane cu probleme ale ficatului

Dacă aveți probleme cu ficatul:

- La adolescent sau copil cu greutatea de 50 kg sau mai mult sau ca adult, doza maximă pe care trebuie să o luați este de 75 mg de două ori pe zi.
- La adolescent sau copil cu greutatea între 20 kg și mai puțin de 50 kg, doza maximă pe care trebuie să o luați este de 1,5 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi.
- La copil cu greutatea între 10 kg și mai puțin de 20 kg, doza maximă pe care o va lua copilul dumneavoastră este de 2 mg pe kg greutate corporală, de două ori pe zi.
-

Cum să luați comprimatele de Briviact

- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar de lichid.
- Medicamentul poate fi luat cu sau fără alimente.

Cât timp să luați Briviact

Briviact este folosit ca tratament de lungă durată – continuați să luați Briviact până când vă spune medicul dumneavoastră să întrerupeți tratamentul.

Dacă luați mai mult Briviact decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Briviact decât trebuia, adresați-vă medicului. Este posibil să vă simțiți amețit(ă) și somnoros (somonoroasă).

Este posibil, de asemenea, să manifestați oricare dintre următoarele simptome: stare de rău, o senzație de „învărtire”, probleme de menținere a echilibrului, anxietate, senzație de oboseală foarte puternică, iritabilitate, agresivitate, incapacitate de a dormi, depresie, gânduri sau tentative de a vă face rău sau de a vă sinucide.

Dacă uitați să luați Briviact

- Dacă ați uitat să vă luați doza, luați-o imediat ce vă aduceți aminte.
- Luați apoi următoarea doză la ora la care ați fi luat-o în mod normal.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

- Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigur.

Dacă încetați să luați Briviact

- Nu întrerupeți administrarea acestui medicament decât la recomandarea medicului. Întreruperea tratamentului ar putea crește numărul de crize.
- Dacă medicul dumneavoastră decide să vă întrerupă tratamentul cu acest medicament, vă va instrui cum să reduceți doza pas cu pas. Acest lucru previne revenirea sau agravarea crizelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- somnolență sau amețelă

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- gripă
- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- convulsii, senzația că „se învârt toate în jur” (vertij)
- stare de rău, constipație
- depresie, anxietate, incapacitatea de a dormi (insomnie), iritabilitate
- infecții ale nasului și gâtului (cum este „răceala comună”), tuse
- scăderea apetitului

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reacții alergice
- gândire anormală și/sau pierderea contactului cu realitatea (tulburare psihotică), agresivitate, excitație nervoasă (agitație)
- gânduri sau tentative de autovătămare sau de sinucidere: spuneți imediat medicului dumneavoastră
- scăderea numărului de celule albe din sânge (denumită „neutropenie”) - indicată de analizele de sânge

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- erupție extinsă cu vezicule și descumări ale pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson)

Reacții adverse suplimentare la copii

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- agitație și hiperactivitate (hiperactivitate psihomotorie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Briviact

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Brivact

- Substanța activă este brivaracetam. Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg sau 100 mg.
- Celelalte componente sunt:

Nucleu: croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, betadex, lactoză anhidră, stearat de magneziu
Film:

- 10 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc.
- 25 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172).
- 50 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).
- 75 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).
- 100 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată Brivact și conținutul ambalajului

Brivact 10 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, având diametru de 6,5 mm și sunt marcate cu "u 10" pe una dintre fețe.

Brivact 25 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare gri, având dimensiunile de 8,9 mm x 5,0 mm și sunt marcate cu "u 25" pe una dintre fețe.

Brivact 50 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, având dimensiunile de 11,7 mm x 6,6 mm și sunt marcate cu "u 50" pe una dintre fețe.

Brivact 75 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare violet, având dimensiunile de 13,0 mm x 7,3 mm și sunt marcate cu "u 75" pe una dintre fețe.

Brivact 100 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare verde-gri, având dimensiunile de 14,5 mm x 8,1 mm și sunt marcate cu "u 100" pe una dintre fețe.

Comprimatele Brivact sunt ambalate în blistere furnizate în cutii de carton conținând fiecare 14, 56, 14 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate sau în ambalaje multiple conținând 168 comprimate filmate (3 ambalaje de 56).

Toate cutiile conțin blistere de PVC/PCTFE - aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia

Fabricantul

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Briviact 10 mg/ml soluție orală brivaracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact
3. Cum să luați Briviact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Briviact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează

Ce este Briviact

Briviact conține substanța activă brivaracetam. Face parte dintr-o clasă de medicamente denumite „anti-epileptice”. Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul epilepsiei.

Pentru ce se utilizează Briviact

- Briviact este utilizat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani.
- Se utilizează pentru tratarea unei forme de epilepsie în care apar de crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară.
- Crizele convulsive parțiale sunt crize care debutează afectând doar o parte a creierului. Aceste crize convulsive parțiale se pot răspândi și extinde apoi pe zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului - sunt denumite crize convulsive parțiale cu „generalizare secundară”.
- Acest medicament v-a fost de către medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de crize convulsive manifestate.
- Briviact se utilizează împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact

Nu luați Briviact dacă:

- sunteți alergic(ă) la brivaracetam, alți compuși chimici asemănători precum levetiracetam sau piracetam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă aveți nelămuriri, discutați cu medicul sau farmacistul înainte de a lua Briviact.
- v-a apărut vreodată o erupție pe piele severă sau descumare a pielii, vezicule și/sau leziuni la nivelul gurii după ce ați luat Briviact.

Au fost raportate reacții adverse grave la nivelul pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, în asociere cu tratamentul cu Briviact. Opriti utilizarea Briviact și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave la nivelul pielii descrise la pct. 4.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Briviact, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- Aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere. La un număr mic de pacienți tratați cu

medicamente antiepileptice precum Briviact s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți astfel de gânduri, adresați-vă imediat medicului.

- Aveți probleme ale ficatului – doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza.

Copii

Briviact nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii cu vârsta sub 2 ani.

Briviact împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de Briviact:

- rifampicină - un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.
- sunătoare (de asemenea, cunoscută sub numele de *Hypericum perforatum*) un medicament pe bază de plante folosit pentru a trata depresia și anxietatea, precum și alte afecțiuni.

Briviact împreună cu alcool

- Nu se recomandă asocierea acestui medicament cu alcool
- Dacă beți alcool în timp ce luați Briviact, efectele alcoolului s-ar putea amplifica.

Sarcina și alăptarea

Femeile fertile trebuie să discute cu medicul despre utilizarea măsurilor contraceptive.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu este recomandat să luați Briviact dacă sunteți gravidă, deoarece nu se cunosc efectele Briviact asupra sarcinii și fătului.

Nu este recomandat să vă alăptați bebelușul în timp ce luați Briviact, pentru că Briviact se excretă în laptele matern.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului ar putea conduce la intensificarea crizelor și afecta copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

- Este posibil să manifestați somnolență, amețală sau stare de oboseală pe durata administrării Briviact.
- Este mai probabil ca aceste efecte să apară la începutul tratamentului sau după creșterea dozei.
- Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu utilizați unelte sau utilaje înainte să observați cum vă afectează medicamentul.

Briviact soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil, sodiu, sorbitol și propilenglicol

- Parahidroxibenzoat de metil (E218): Acesta poate provoca reacții alergice (posibil întârziate).
- Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per mililitru, adică practic „nu conține sodiu”.
- Sorbitol (E420) (un tip de zahăr): Acest medicament conține 168 mg sorbitol per fiecare ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră are) intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul căreia fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte să vi se administreze dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) sau să utilizați acest medicament.
- Propilenglicol (E1520): Acest medicament conține maximum 5,5 mg propilenglicol per fiecare mililitru.

3. Cum să luați Briviact

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Veți lua Briviact împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

Cât să luați

Medicul dumneavoastră va stabili doza zilnică potrivită pentru dumneavoastră. Luați doza zilnică împărțită în două doze egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și adulți

- Doza recomandată este cuprinsă între 25 mg și 100 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

Tabelul de mai jos prezintă numai exemple de doze care trebuie luate și ce seringă trebuie utilizată. Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră și ce seringă să utilizați, în funcție de greutatea dumneavoastră.

Doza în ml care trebuie luată de două ori pe zi și ce seringă trebuie utilizată – pentru adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult și adulți:

Greutate	Doza în ml (corespunzând cu 25 mg)	Doza în ml (corespunzând cu 50 mg)	Doza în ml (corespunzând cu 75 mg)	Doza în ml (corespunzând cu 100 mg)
50 kg sau peste	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
Utilizați seringă de 5 ml (gradații albastre)			Utilizați seringă de 10 ml (gradații negre)	

Adolescenți și copii cu greutatea între 20 kg și mai puțin de 50 kg

- Doza recomandată este cuprinsă între 0,5 mg și 2 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

Tabelul de mai jos prezintă numai exemple de doze care trebuie luate și ce seringă trebuie utilizată. Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră și ce seringă trebuie să utilizați, în funcție de greutatea dumneavoastră.

Doza în ml care trebuie luată de două ori pe zi și ce seringă trebuie utilizată – pentru adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg:

Greutate	Doza în ml corespunzând cu 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Doza în ml (corespunzând cu 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Doza în ml (corespunzând cu 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Doza în ml (corespunzând cu 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)
20 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml
25 kg	1,25 ml	2,5 ml	3,75 ml	5 ml
30 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml*
35 kg	1,75 ml	3,5 ml	5,25 ml*	7 ml*
40 kg	2 ml	4 ml	6 ml*	8 ml*
45 kg	2,25 ml	4,5 ml	6,75 ml*	9 ml*
Utilizați seringă de 5 ml (gradații albastre)			Pentru un volum între 0,5 ml și 5 ml utilizați seringă pentru administrare orală de 5 ml (gradații albastre) * Pentru un volum peste 5 ml și până la 10 ml, utilizați seringă	

		pentru administrare orală de 10 ml (gradații negre)
--	--	--

Copii cu greutatea corporală de la 10 kg până la mai puțin de 20 kg

- Doza recomandată este de la 0,5 mg la 2,5 mg pe kg greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul copilului dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru copilul dumneavoastră.

Tabelul de mai jos prezintă numai exemple de doze care trebuie luate și ce seringă trebuie utilizată. Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră și ce seringă trebuie să utilizați, în funcție de greutatea dumneavoastră.

Doza în ml care trebuie administrată de două ori pe zi și ce seringă trebuie utilizată – pentru copii cu greutatea între 10 kg și mai puțin de 20 kg:

Greutate	Doza în ml corespunzând cu 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Doza în ml corespunzând cu 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Doza în ml corespunzând cu 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Doza în ml corespunzând cu 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Doza în ml corespunzând cu 2,5 mg/kg = 0,25 ml/kg)
10 kg	0,5 ml	1,25 ml	1,5 ml	2 ml	2,5 ml
12 kg	0,6 ml	1,5 ml	1,8 ml	2,4 ml	3,0 ml
14 kg	0,7 ml	1,75 ml	2,1 ml	2,8 ml	3,5 ml
15 kg	0,75 ml	1,9 ml	2,25 ml	3 ml	3,75 ml
		Utilizați seringă de 5 ml (gradații albastre)			

Persoane cu probleme ale ficatului

Dacă aveți probleme cu ficatul:

- La adolescent sau copil cu greutatea de 50 kg sau mai mult, sau ca adult, doza maximă pe care trebuie să o luați este de 75 mg de două ori pe zi.
- La adolescent sau copil cu greutatea între 20 kg și mai puțin de 50 kg, doza maximă pe care trebuie să o luați este de 1,5 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi.
- La copil cu greutatea între 10 kg și mai puțin de 20 kg, doza maximă pe care o va lua copilul dumneavoastră este de 2 mg pe kg greutate corporală, de două ori pe zi.

Cum să luați Briviact soluție orală

- Puteți lua Briviact soluție orală așa cum este sau diluată în apă sau suc cu puțin timp înainte de înghițire.
- Medicamentul poate fi luat cu sau fără alimente.

Instrucțiuni de utilizare pentru pacienți/îngrijitori:

Două seringi pentru administrare orală vor fi incluse în cutie. Discutați cu medicul dumneavoastră pe care trebuie să o utilizați.

- Pentru un volum între 0,5 ml și 5 ml trebuie să utilizați seringă pentru administrare orală de 5 ml (gradații albastre) furnizată în cutie pentru a asigura o dozare precisă.
- Pentru un volum peste 5 ml și până la 10 ml, trebuie să utilizați seringă pentru administrare orală de 10 ml furnizată în cutie pentru a asigura o dozare precisă.

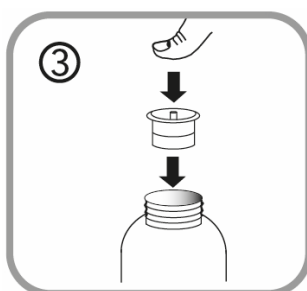
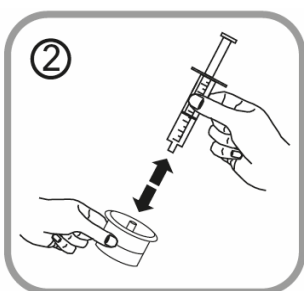
Seringă pentru administrare orală de 5 ml	Seringă pentru administrare orală de 10 ml
Seringa pentru administrare orală de 5 ml prezintă 2 gradații albastre suprapuse: în trepte de 0,25 ml și în trepte de 0,1 ml.	Seringa pentru administrare orală de 10 ml prezintă gradații negre, în trepte de 0,25 ml.

- Deschideți flaconul: apăsați capacul și rotiți-l în sens invers acelor de ceasornic (figura 1)



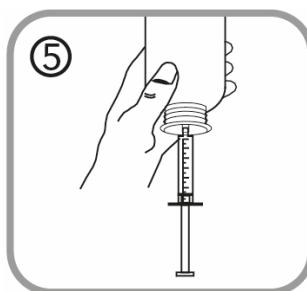
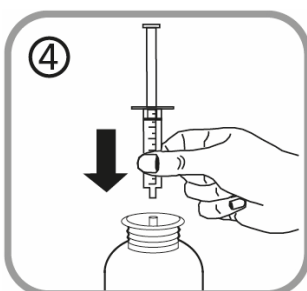
Parcurgeți acești pași prima dată când luați Briviact:

- Îndepărtați adaptorul de pe seringă pentru administrare orală (figura 2).
- Introduceți adaptorul seringii în gâtul flaconului (figura 3). Asigurați-vă că este bine fixat. Nu este necesar să scoateți adaptorul după utilizare.

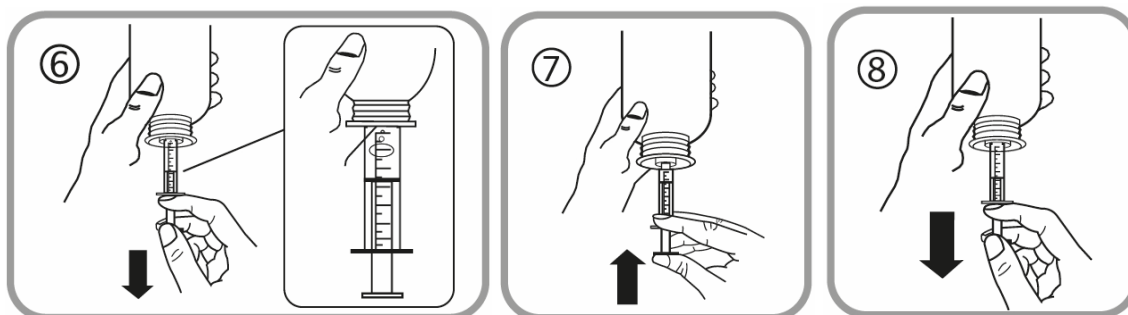


Parcurgeți acești pași de fiecare dată când luați Briviact:

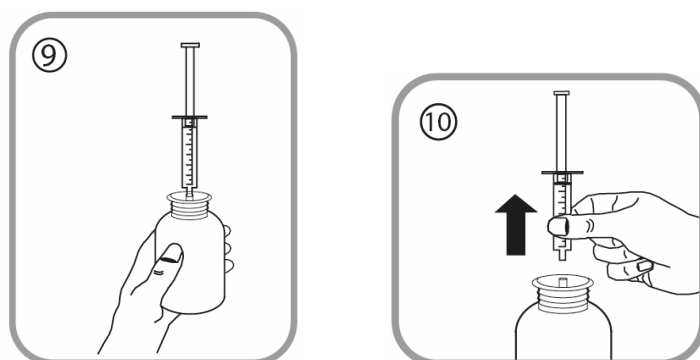
- Introduceți seringă în deschiderea adaptorului (figura 4).
- Răsturnați flaconul cu susul în jos (figura 5).



- Țineți flaconul răsturnat într-o mână și folosiți cealaltă mână pentru a umple seringă.
- Trageți pistonul în jos pentru a umple seringă pentru administrare orală cu o cantitate mică de soluție (figura 6).
- Împingeți apoi pistonul în sus pentru a îndepărta orice bule de aer posibile (figura 7).
- Trageți pistonul în jos până la marcajul în mililitri (ml) corespunzător dozei prescrisă de medicul dumneavoastră (figura 8). Pistonul se poate ridica înapoi în sus, la prima doză. Prin urmare, asigurați-vă că pistonul este menținut în poziție până când seringă pentru administrare orală este deconectată de la flacon.

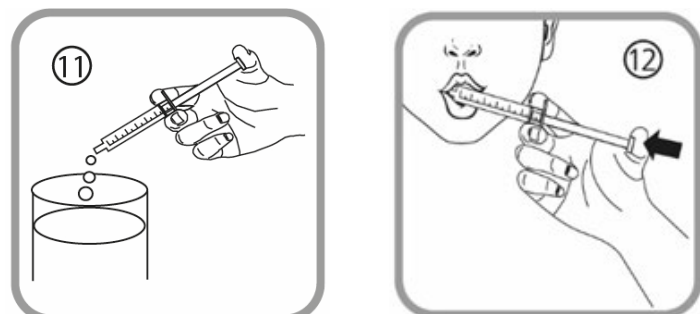


- Întoarceți la loc flaconul în poziția normală (figura 9).
- Scoateți seringă din adaptor (figura 10).

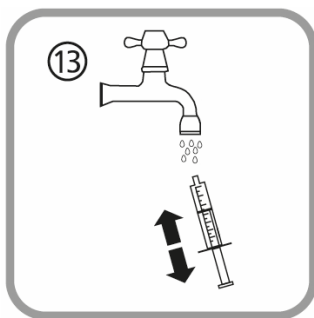


Există două moduri în care puteți alege să beți medicamentul:

- vărsați conținutul seringii în apă (sau suc) prin apăsarea pistonului către baza seringii pentru administrare orală (figura 11) – va trebui apoi să beți toată apa (adăugați doar suficientă încât să fie ușor de băut) **sau**
- beți soluția direct din seringă pentru administrare orală, fără apă – beți tot conținutul seringii (figura 12).



- Închideți flaconul cu ajutorul capacului filetat din plastic (nu este necesar să scoateți adaptorul).
- Pentru a curăța seringă pentru administrare orală, clătiți doar cu apă rece, mișcând pistonul de câteva ori în sus și în jos pentru a capta și elimina apa, fără a separa cele două componente ale seringii (figura 13).



- Păstrați flaconul, seringă pentru administrare orală și prospectul în cutie.

Cât timp să luați Briviact

Briviact este folosit ca tratament de lungă durată – continuați să luați Briviact până când vă spune medicul dumneavoastră să întrerupeți tratamentul.

Dacă luați mai mult Briviact decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Briviact decât trebuia, adresați-vă medicului. Este posibil să vă simțiți amețit(ă) și somnoros (ă).

Este posibil, de asemenea, să manifestați oricare dintre următoarele simptome: stare de rău, o senzație de „învărtire”, probleme de menținere a echilibrului, anxietate, senzație de oboseală foarte puternică, iritabilitate, agresivitate, incapacitate de a dormi, depresie, gânduri sau tentative de a vă face rău sau de a vă sinucide.

Dacă uitați să luați Briviact

- Dacă ați uitat să vă luați doza, luați-o imediat ce vă aduceți aminte.
- Luați apoi următoarea doză la ora la care ați fi luat-o în mod normal.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigur.

Dacă încetați să luați Briviact

- Nu întrerupeți administrarea acestui medicament decât la recomandarea medicului. Întreruperea tratamentului ar putea crește numărul de crize.
- Dacă medicul dumneavoastră decide să vă întrerupă tratamentul cu acest medicament, vă va instrui cum să reduceți doza pas cu pas. Acest lucru previne revenirea sau agravarea crizelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- somnolență sau amețelă

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- gripă
- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- convulsii, senzația că „se învârt toate în jur” (vertij)
- stare de rău, constipație
- depresie, anxietate, incapacitatea de a dormi (insomnie), iritabilitate
- infecții ale nasului și gâtului (cum este „răceala comună”), tuse
- scăderea apetitului

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reacții alergice
- gândire anormală și/sau pierderea contactului cu realitatea (tulburare psihotică), agresivitate, excitație nervoasă (agitație)
- gânduri sau tentative de autovătămare sau de sinucidere: spuneți imediat medicului dumneavoastră
- scăderea numărului de celule albe din sânge (denumită „neutropenie”) - indicată de analizele de sânge

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- erupție extinsă cu vezicule și descumări ale pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson)

Reacții adverse suplimentare la copii

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- agitație și hiperactivitate (hiperactivitate psihomotorie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Briviact

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- A se utiliza în maxim 8 luni de la prima deschidere a flaconului.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Briviact

Substanța activă este brivaracetam.

Fiecare mililitru (ml) conține brivaracetam 10 miligrane (mg).

Celelalte componente sunt: citrat de sodiu, acid citric anhidru, parahidroxibenzoat de metil (E218), carmeloză sodică, sucraloză, sorbitol lichid (E420), glicerol (E422), aromă de zmeură (propilenglicol (E1520) 90% - 98%), apă purificată.

Cum arată Briviact și conținutul ambalajului

Briviact 10 mg/ml soluție orală este un lichid ușor vâscos, limpede, incolor spre gălbui.

Flaconul de sticlă de 300 ml Briviact este ambalat într-o cutie de carton care conține o seringă pentru administrare orală din polipropilenă/polietilenă de 10 ml (gradații negre), o seringă pentru administrare orală din polipropilenă/polietilenă de 5 ml (gradații albastre) și adaptoare din polietilenă pentru seringi.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia.

Fabricantul

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43-(0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă brivaracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact
3. Cum să luați Briviact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Briviact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează

Ce este Briviact

Briviact conține substanța activă brivaracetam. Face parte dintr-o clasă de medicamente denumite „anti-epileptice”. Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul epilepsiei.

Pentru ce se utilizează Briviact

- Briviact este utilizat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani.
- Se utilizează pentru tratarea unei forme de epilepsie în care apar crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară.
- Crizele convulsive parțiale sunt crize care debutează afectând doar o parte a creierului. Aceste crize convulsive parțiale se pot răspândi și extinde apoi pe zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului - sunt denumite crize convulsive parțiale cu „generalizare secundară”.
- Acest medicament v-a fost de către medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de crize convulsive manifestate.
- Briviact se utilizează împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact

Nu utilizați Briviact dacă:

- sunteți alergic(ă) la brivaracetam, alți compuși chimici asemănători precum levetiracetam sau piracetam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă aveți nelămuriri, discutați cu medicul sau farmacistul înainte de a lua Briviact.
 - v-a apărut vreodată o erupție pe piele severă sau descumare a pielii, vezicule și/sau leziuni la nivelul gurii după ce ați luat Briviact.
- Au fost raportate reacții adverse grave la nivelul pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, în asociere cu tratamentul cu Briviact. Opiți utilizarea Briviact și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave la nivelul pielii descrise la pct. 4.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Briviact, adresați-vă medicului sau farmacistului dacă:

- Aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere. La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Briviact s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare

- sau de sinucidere. Dacă aveți astfel de gânduri, adresați-vă imediat medicului.
- Aveți probleme ale ficatului – doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza.

Copii

Briviact nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii cu vârsta sub 2 ani.

Briviact împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de Briviact:

- rifampicină - un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.
- sunătoare (de asemenea, cunoscută sub numele de *Hypericum perforatum*) un medicament pe bază de plante folosit pentru a trata depresia și anxietatea, precum și alte afecțiuni.

Briviact împreună cu alcool

- Nu se recomandă asocierea acestui medicament cu alcool
- Dacă beți alcool în timp ce luați Briviact, efectele alcoolului s-ar putea amplifica.

Sarcinași , alăptarea

Femeile fertile trebuie să discute despre utilizarea măsurilor contraceptive cu medicul.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu este recomandat să luați Briviact dacă sunteți gravidă, deoarece nu se cunosc efectele Briviact asupra sarcinii și a fătului.

Nu este recomandat să vă alăptați bebelușul în timp ce luați Briviact, pentru că Briviact se excretă în laptele matern.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului ar putea conduce la intensificarea crizelor și afecta copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

- Este posibil să manifestați somnolență, amețală sau stare de oboseală pe durata administrării Briviact.
- Este mai probabil ca aceste efecte să apară la începutul tratamentului sau după creșterea dozei.
- Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu utilizați unelte sau utilaje înainte să observați cum vă afectează medicamentul.

Briviact conține sodiu

Acest medicament conține 19,1 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1% din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

3. Cum să luați Briviact

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Veți lua Briviact împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

- Tratamentul cu Briviact poate fi inițiat prin administrare orală (sub formă de comprimate sau de soluție orală) sau injectabilă sau perfuzabilă.
- Soluția injectabilă/perfuzabilă de Briviact este utilizată pentru o perioadă scurtă de timp, atunci când Briviact nu poate fi luat pe cale orală.

- Conversia de la administrarea orală de Briviact la administrarea injectabilă/perfuzabilă și invers, poate fi făcută direct.

Cât să luați

Medicul dumneavoastră va stabili doza zilnică corectă pentru dumneavoastră. Luați doza zilnică împărțită în două doze egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și adulți

- Doza recomandată este cuprinsă între 25 mg și 100 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

Adolescenți și copii și adolescenți cu greutatea de la 20 kg până la mai puțin de 50 kg

- Medicul dumneavoastră poate prescrie injecția doar pentru câteva zile, dacă nu puteți lua medicamentul pe gură.
- Doza recomandată este cuprinsă între 0,5 mg și 2 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

Copii cu greutatea de la 10 kg la mai puțin de 20 kg

- Medicul copilului dumneavoastră poate prescrie injecția numai pentru câteva zile, în cazul în care copilul dumneavoastră nu poate lua medicamentul pe gură.
- Doza recomandată este de la 0,5 mg la 2,5 mg pentru fiecare kg greutate corporală, administrată de două ori pe zi. Medicul copilului dumneavoastră poate decide apoi să ajusteze doza copilului dumneavoastră pentru a găsi doza optimă pentru copilul dumneavoastră..

Persoane cu probleme ale ficatului

Dacă aveți probleme cu ficatul:

- La adolescent sau copil cu greutatea de 50 kg sau mai mult, sau ca adult, doza maximă ce va fi administrată este de 75 mg de două ori pe zi.
- La adolescent sau copil cu greutatea de la 20 kg la mai puțin de 50 kg, doza maximă ce va fi administrată este de 1,5 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi.
- La copil cu greutatea de la 10 kg la mai puțin de 20 kg, doza maximă pe care o va lua copilul dumneavoastră este de 2 mg pentru fiecare kg greutate corporală, de două ori pe zi.

Cum se administrează Briviact

Briviact este administrat sub formă de injecție sau perfuzie într-o venă de către un medic sau o asistentă medicală. Medicamentul este injectat lent în venă sau administrat sub formă de perfuzie (picurare) timp de 15 minute.

Cât timp să luați Briviact

- Medicul dumneavoastră va decide câte zile de administrare injectabilă sau perfuzabilă aveți nevoie.
- În cazul tratamentului de lungă durată cu Briviact, medicul dumneavoastră vă va indica să luați Briviact sub formă de comprimate sau soluție orală.

Dacă luați mai mult Briviact decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Briviact decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Briviact

- Nu întrerupeți administrarea acestui medicament decât la recomandarea medicului. Întreruperea tratamentului ar putea crește numărul de crize.
- Dacă medicul dumneavoastră decide să vă întrerupă tratamentul cu acest medicament, vă va instrui cum să reduceți doza pas cu pas. Acest lucru previne revenirea sau agravarea crizelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- somnolență sau amețelă

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- gripă
- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- convulsii, senzația că „se învârt toate în jur” (vertij)
- stare de rău, constipație
- durere sau disconfort la locul de injectare sau perfuzare
- depresie, anxietate, incapacitatea de a dormi (insomnie), iritabilitate
- infecții ale nasului și gâtului (cum este „răceala comună”), tuse
- scăderea apetitului

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reacții alergice
- gândire anormală și/sau pierderea contactului cu realitatea (tulburare psihotică), agresivitate, excitație nervoasă (agitație)
- gânduri sau tentative de autovătămare sau de sinucidere: spuneți imediat medicului dumneavoastră
- scăderea numărului de celule albe din sânge (denumită „neutropenie”) - indicată de analizele de sânge

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- erupție extinsă cu vezicule și descumări ale pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson)

Reacții adverse suplimentare la copii

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- agitație și hiperactivitate (hiperactivitate psihomotorie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Briviact

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Fiecare flacon de soluție injectabilă Briviact trebuie utilizat doar o singură dată (de unică folosință). Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.
- Trebuie utilizată doar soluția limpede, care nu prezintă particule și modificări de culoare.

- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Briviact

Substanța activă este brivaracetam.

- Fiecare ml conține brivaracetam 10 mg.
- Fiecare flacon de 5 ml conține brivaracetam 50 mg.

Celelalte componente sunt: acetat de sodiu (trihidrat), acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Briviact și conținutul ambalajului

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră, sterilă.

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă, flacon a 5 ml, este ambalat într-o cutie de carton cu 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia.

Fabricantul

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Espania

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate doar medicilor și personalului medical

Soluția injectabilă de Briviact poate fi administrată sub forma unei injecții în bolus sau în perfuzie.

- bolus intravenos: poate fi administrat direct, fără diluare
- perfuzie intravenoasă: poate fi administrată timp de 15 minute într-un solvent compatibil

Briviact pot fi diluat cu următoarele soluții: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție Ringer lactat.

Fiecare flacon de soluție injectabilă de Briviact trebuie să fie utilizat doar o singură dată (de unică folosință). Orice soluție neutilizată trebuie să fie aruncată (vezi pct. 3).

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Luând în considerare raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru brivaracetam, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind sindromul Stevens-Johnson reieșite din raportările spontane, inclusiv în 4 cazuri o relație temporală strânsă între remiterea simptomelor și întreruperea administrării medicamentului (dechallenge pozitiv) și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, raportorul PRAC consideră că o relație cauzală între brivaracetam și sindromul Stevens-Johnson este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Raportorul PRAC a concluzionat că informațiile despre produs referitoare la medicamentele care conțin brivaracetam trebuie modificate corespunzător.

După ce a revizuit recomandarea PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și motivele PRAC pentru recomandare.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru brivaracetam, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin brivaracetam este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.