

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten
Briviact 25 mg filmomhulde tabletten
Briviact 50 mg filmomhulde tabletten
Briviact 75 mg filmomhulde tabletten
Briviact 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg brivaracetam.

Briviact 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg brivaracetam.

Briviact 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg brivaracetam.

Briviact 75 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg brivaracetam.

Briviact 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg brivaracetam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 88 mg lactose.

Briviact 25 mg filmomhulde tabletten

Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 94 mg lactose.

Briviact 50 mg filmomhulde tabletten

Elke 50 mg filmomhulde tablet bevat 189 mg lactose.

Briviact 75 mg filmomhulde tabletten

Elke 75 mg filmomhulde tablet bevat 283 mg lactose.

Briviact 100 mg filmomhulde tabletten

Elke 100 mg filmomhulde tablet bevat 377 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, filmomhulde tabletten van 6,5 mm doorsnede en ingeslagen met 'u10' aan één zijde.

Briviact 25 mg filmomhulde tabletten

Grijze, ovale, filmomhulde tabletten met afmetingen 8,9 mm x 5,0 mm en ingeslagen met 'u25' aan één zijde.

Briviact 50 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale, filmomhulde tabletten met afmetingen 11,7 mm x 6,6 mm en ingeslagen met 'u50' aan één zijde.

Briviact 75 mg filmomhulde tabletten

Paarse, ovale, filmomhulde tabletten met afmetingen 13,0 mm x 7,3 mm en ingeslagen met 'u75' aan één zijde.

Briviact 100 mg filmomhulde tabletten

Groengrijze, ovale, filmomhulde tabletten met afmetingen 14,5 mm x 8,1 mm en ingeslagen met 'u100' aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Briviact is geïndiceerd als adjuvante therapie voor de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De arts dient de best passende formulering en sterkte voor te schrijven aan de hand van gewicht en dosis.

De aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar oud is samengevat in de volgende tabel. De dosis moet toegediend worden in twee gelijke doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

Aanbevolen startdosis	Aanbevolen onderhoudsdosis	Therapeutisch dosisbereik*
<u>Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen</u>		
50 mg/dag (of 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50-200 mg/dag
<u>Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg</u>		
1 mg/kg/dag (tot 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1-4 mg/kg/dag

Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg		
1 mg/kg/dag (tot 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1-5 mg/kg/dag

* Op basis van de respons van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen dit effectieve dosisbereik.

** Op basis van de inschatting aan de behoefte voor aanvalscontrole door de arts

Volwassenen

De aanbevolen startdosis is 50 mg/dag of 100 mg/dag en wordt beoordeeld door de arts die de afweging maakt tussen de vereiste vermindering van het aantal aanvallen versus de mogelijke bijwerkingen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt en de verdraagbaarheid, kan de dosis worden aangepast in het effectieve dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer

De aanbevolen startdosis is 50 mg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met 100 mg/dag op basis van de inschatting van de behoefte voor aanvalscontrole door de arts. De aanbevolen onderhoudsdosis is 100 mg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg

De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met doses tot 2 mg/kg/dag op basis van de inschatting door de arts van de behoefte voor aanvalscontrole. De aanbevolen onderhoudsdosis is 2 mg/kg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 1 mg/kg/dag tot 4 mg/kg/dag.

Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met doses tot 2,5 mg/kg/dag op basis van de inschatting aan de behoefte voor aanvalscontrole door de arts. De aanbevolen onderhoudsdosis is 2,5 mg/kg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 1 mg/kg/dag tot 5 mg/kg/dag.

Vergeten doses

Indien patiënten één of meer doses vergeten, wordt aanbevolen om zodra zij zich dit herinneren een enkele dosis in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip 's morgens of 's avonds in te nemen. Zo kan worden voorkomen dat de plasmaspiegel van brivaracetam onder het niveau van werkzaamheid valt en kunnen doorbraakaanvallen worden voorkomen.

Stopzetting

Voor patiënten vanaf 16 jaar: bij stopzetting van brivaracetam wordt aanbevolen de dosis geleidelijk af te bouwen door de dosis wekelijks met 50 mg/dag te verlagen. Voor patiënten jonger dan 16 jaar: bij stopzetting van brivaracetam wordt aanbevolen de dosis wekelijks geleidelijk met maximaal een halve dosis te verlagen tot een dosis van 1 mg/kg/dag (voor patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg) of 50 mg/dag (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 50 kg of hoger) wordt bereikt. Na 1 week behandeling met 50 mg/dag, wordt een laatste week met de dosis van 20 mg/dag aanbevolen.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2). De klinische ervaring bij patiënten ≥ 65 jaar is beperkt.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, wordt brivaracetam niet aanbevolen bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan.

Op basis van gegevens over volwassenen is er geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Bij volwassen patiënten met een chronische leverziekte was de blootstelling aan brivaracetam verhoogd. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis worden de volgende aangepaste doses, toegediend in 2 gelijke doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur, aanbevolen voor alle stadia van de leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met een leverfunctiestoornis.

Leeftijd en lichaamsgewicht	Aanbevolen startdosis	Aanbevolen maximale dagelijkse dosis
Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen	50 mg/dag	150 mg/dag
Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

De werkzaamheid van brivaracetam bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar is nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Brivaracetam filmomhulde tabletten moeten oraal worden ingenomen en in hun geheel worden doorgeslikt met wat vloeistof; ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Patiënten die niet in staat zijn tabletten in hun geheel door te slikken en patiënten bij wie de dosis niet kan worden bereikt door middel van hele tabletten, moeten Briviact 10 mg/ml drank gebruiken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidonderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoordgedachten en -gedrag

Zelfmoordgedachten en -gedrag werden gemeld bij patiënten behandeld met anti-epileptica (*anti-epileptic drugs*, AED's), waaronder brivaracetam, bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar AED's heeft ook een klein verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is onbekend en de beschikbare gegevens sluiten de kans op een verhoogd risico voor brivaracetam niet uit.

Patiënten moeten gemonitord worden op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en een gepaste behandeling moet worden overwogen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen indien er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag optreden. Zie ook rubriek 4.8, pediatrische gegevens.

Ernstige cutane bijwerkingen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met brivaracetam. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd te worden op huidreacties. Als tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reactie, moet direct gestopt worden met brivaracetam en een alternatieve behandeling overwogen worden.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van brivaracetam bij patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis. Dosisaanpassingen worden aanbevolen voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Lactose-intolerantie

Brivaracetam filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Aanwezigheid van natrium

Brivaracetam filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Officieel onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige behandeling met levetiracetam

Hoewel beperkt in aantal, werd er in de klinische onderzoeken geen voordeel van de behandeling met brivaracetam versus placebo waargenomen bij patiënten die gelijktijdig levetiracetam toegediend kregen. Er werden geen bijkomende veiligheids- of verdraagbaarheidsproblemen waargenomen (zie rubriek 5.1).

Interactie met alcohol

In een farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek bij gezonde proefpersonen naar interacties tussen een enkelvoudige dosis van 200 mg brivaracetam en ethanol 0.6 g/l als continu infuus, werd geen farmacokinetische interactie waargenomen, maar brivaracetam verdubbelde ongeveer het effect van alcohol op het psychomotorisch functioneren, het aandachtsvermogen en het geheugen. Inname van brivaracetam met alcohol wordt niet aanbevolen.

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van brivaracetam

In-vitro-gegevens duiden erop dat brivaracetam een laag interactiepotentieel heeft. De belangrijkste afbraakroute van brivaracetam is via CYP-onafhankelijke hydrolyse. Een tweede afbraakroute gaat via hydroxylatie gemedieerd door CYP2C19 (zie rubriek 5.2).

De plasmaconcentraties van brivaracetam kunnen toenemen wanneer het samen met sterke remmers van CYP2C19 (bijv. fluconazol, fluvoxamine) wordt toegediend, maar verondersteld wordt dat het risico op een klinisch relevante CYP2C19-gemedieerde interactie laag is. Beperkte klinische gegevens zijn beschikbaar die erop wijzen dat gelijktijdige toediening van cannabidiol de plasmablootstelling

van brivaracetam kan verhogen, mogelijk door CYP2C19-remming. Het klinische belang hiervan is echter niet zeker.

Rifampicine

Bij gezonde proefpersonen zorgde de gelijktijdige toediening met de sterke enzyminductor rifampicine (600 mg/dag gedurende 5 dagen) voor een daling van 45 % van het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) van brivaracetam. Voorschrijvende artsen moeten overwegen de dosis brivaracetam aan te passen bij patiënten die een behandeling met rifampicine starten of stoppen.

Sterke enzyminducerende anti-epileptica

De plasmaconcentraties van brivaracetam worden verlaagd wanneer het samen met sterke enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) wordt toegediend, maar er is geen dosisaanpassing vereist (zie tabel 1).

Andere enzyminductoren

Andere sterke enzyminductoren (zoals sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) zouden de systemische blootstelling aan brivaracetam ook kunnen verminderen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het starten of stopzetten van een behandeling met sint-janskruid.

Effecten van brivaracetam op andere geneesmiddelen

Brivaracetam toegediend in doses van 50 of 150 mg/dag had geen invloed op de AUC van midazolam (gemetaboliseerd door CYP3A4). Verondersteld wordt dat het risico op klinisch relevante CYP3A4-interacties laag is.

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat brivaracetam weinig of geen remming van CYP450-isovormen vertoont, behalve voor CYP2C19. Brivaracetam kan zorgen voor een stijging van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Bij *in-vitro*-testen induceerde brivaracetam geen CYP1A1/2, maar induceerde CYP3A4 en CYP2B6. *In vivo* werd geen CYP3A4-inductie vastgesteld (zie midazolam hierboven). CYP2B6-inductie werd niet *in vivo* onderzocht en brivaracetam kan zorgen voor een daling van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2B6 (bijv. efavirenz). In *in-vitro*-interactieonderzoeken naar de potentiële remmende effecten op transporteiwitten, werd geconcludeerd dat er geen klinisch relevante effecten waren, behalve voor OAT3. *In vitro* heeft brivaracetam een remmend effect op OAT3 met een halve maximale remmingsconcentratie van 42 keer de C_{\max} bij de hoogste klinische dosis. Brivaracetam 200 mg/dag kan zorgen voor een stijging van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die getransporteerd worden door OAT3.

Anti-epileptica

Mogelijke interacties tussen brivaracetam (50 mg/dag tot 200 mg/dag) en andere anti-epileptica werden onderzocht in een gepoolde analyse van geneesmiddelplasmaconcentraties uit alle fase 2/3-onderzoeken in een farmacokinetische populatieanalyse van placebogecontroleerde klinische fase 2/3-onderzoeken en in specifieke onderzoeken naar geneesmiddelinteracties (voor de volgende AED's: carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne en topiramaat). Het effect van de interacties op de plasmaconcentratie is samengevat in tabel 1 (een stijging wordt weergegeven als "↑" en een daling als "↓", het gebied onder de plasmaconcentratie-versus-tijd-curve als "AUC" en de maximale waargenomen concentratie als C_{\max}).

Tabel 1: Farmacokinetische interacties tussen brivaracetam en andere anti-epileptica

Het gelijktijdig toegediende anti-epilepticum	Invloed van het anti-epilepticum op de plasmaconcentratie van brivaracetam	Invloed van brivaracetam op de plasmaconcentratie van het anti-epilepticum
Carbamazepine	AUC 29 % ↓ C_{\max} 13 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Carbamazepine - Geen Carbamazepine-epoxide ↑ (zie onder) Geen dosisaanpassing vereist.

Clobazam	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Clonazepam	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Lacosamide	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Lamotrigine	Geen	Geen
Levetiracetam	Geen	Geen
Oxcarbazepine	Geen	Geen (monohydroxyderivaat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Geen
Fenytoïne	AUC 21 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Geen ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabaline	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Topiramaat	Geen	Geen
Valproïnezuur	Geen	Geen
Zonisamide	Geen gegevens beschikbaar	Geen

^a gebaseerd op een onderzoek met de toediening van een suprathérapeutische dosis van brivaracetam 400 mg/dag.

Carbamazepine

Brivaracetam is een matige omkeerbare remmer van epoxide-hydrolase, wat leidt tot een verhoogde concentratie van carbamazepine-epoxide, een actieve metaboliet van carbamazepine. In gecontroleerde klinische onderzoeken stegen de plasmaconcentraties van carbamazepine-epoxide met gemiddeld 37 %, 62 % en 98 % met weinig variabiliteit bij doses brivaracetam van respectievelijk 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag. Er werden geen veiligheidsrisico's waargenomen. Brivaracetam en valproaat hadden geen bijkomend effect op de AUC van carbamazepine-epoxide.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van brivaracetam (100 mg/dag) met een oraal anticonceptiemiddel dat ethinylestradiol (0,03 mg) en levonorgestrel (0,15 mg) bevat, had geen invloed op de farmacokinetiek van deze beide stoffen. Wanneer brivaracetam in een dosis van 400 mg/dag (tweemaal de aanbevolen maximale dagelijkse dosis) samen met een oraal anticonceptiemiddel werd toegediend dat ethinylestradiol (0,03 mg) en levonorgestrel (0,15 mg) bevat, werd een daling in de AUC's van oestrogeen en progestageen waargenomen van respectievelijk 27 % en 23 %, zonder invloed op de onderdrukking van de ovulatie. Er was over het algemeen geen verandering in de concentratie-tijdprofielen van de endogene markers estradiol, progesteron, luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en geslachtshormoon-bindend globuline (*sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Artsen moeten gezinsplanning en anticonceptie bespreken met vruchtbare vrouwen die brivaracetam gebruiken (zie Zwangerschap).

Indien een vrouw zwanger wenst te worden, moet het gebruik van brivaracetam opnieuw zorgvuldig worden geëvalueerd.

Zwangerschap

Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Voor alle anti-epileptica werd aangetoond dat bij nakomelingen van behandelde vrouwen met epilepsie, de prevalentie van misvormingen twee- tot driemaal groter is dan het percentage van ongeveer 3 % bij de algemene populatie. Bij de behandelde populatie werd een toename in misvormingen waargenomen bij polytherapie; de mate waarin de behandeling en/of de onderliggende aandoening verantwoordelijk is, werd echter niet opgehelderd. Stopzetting van anti-epileptische

behandelingen kan leiden tot exacerbatie van de ziekte, wat schadelijk kan zijn voor de moeder en de foetus.

Risico gerelateerd aan brivaracetam

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van brivaracetam bij zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens over de overdracht via de placenta bij de mens, maar bij ratten werd aangetoond dat brivaracetam de placenta gemakkelijk passeert (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op enig teratogeen potentieel van brivaracetam (zie rubriek 5.3).

In klinische onderzoeken werd brivaracetam gebruikt als adjuvante behandeling en wanneer het samen met carbamazepine werd gebruikt, induceerde het een dosisgerelateerde concentratieverhoging van de actieve metabooliet, carbamazepine-epoxide (zie rubriek 4.5). Er zijn onvoldoende gegevens om de klinische significantie van dit effect bij zwangerschap te bepalen.

Uit voorzorg mag brivaracetam niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met brivaracetam noodzakelijk maakt, d.w.z. indien het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Brivaracetam wordt in de menselijke moedermelk uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met brivaracetam moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van het geneesmiddel voor de vrouw in overweging moet worden genomen. Wanneer brivaracetam gelijktijdig toegediend wordt met carbamazepine, kan de hoeveelheid carbamazepine-epoxide die in de moedermelk wordt uitgescheiden, toenemen. Er zijn onvoldoende gegevens om de klinische significantie hiervan te bepalen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van brivaracetam op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Bij ratten had brivaracetam geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brivaracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Wegens mogelijke verschillen in individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten slaperigheid, duizeligheid en andere symptomen van het centraal zenuwstelsel (CZS) ondervinden. Patiënten moet worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen en geen andere mogelijk gevaarlijke machines te bedienen tot ze vertrouwd zijn met de effecten van brivaracetam op hun vermogen om deze activiteiten uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen (> 10 %) tijdens behandeling met brivaracetam waren slaperigheid (14,3 %) en duizeligheid (11,0 %). De ernst hiervan was doorgaans licht tot matig. Slaperigheid en vermoeidheid werden met een hogere incidentie gemeld bij hogere doses.

Het percentage stopzetting door bijwerkingen was 3,5 %, 3,4 % en 4,0 % voor patiënten gerandomiseerd naar brivaracetam in doses van respectievelijk 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag en 1,7 % voor patiënten gerandomiseerd naar de placebo. De bijwerkingen die het vaakst tot stopzetting van de behandeling met brivaracetam leidden, waren duizeligheid (0,8 %) en convulsie (0,8 %).

Bijwerkingen gerangschikt in tabelvorm

In onderstaande tabel staan bijwerkingen die geïdentificeerd werden op basis van een evaluatie van de drie placebogecontroleerde onderzoeken met vaste dosis in de veiligheidsdatabank bij proefpersonen ≥ 16 jaar en uit postmarketingervaring, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Influenza
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Type I hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Afgenomen eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, angst, slapeloosheid, prikkelbaarheid
	Soms	Zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, agressie, agitatie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, slaperigheid
	Vaak	Convulsie, vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Infecties van de bovenste luchtwegen, hoest
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Syndroom van Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid

⁽¹⁾ Bijwerkingen gemeld in postmarketingervaring.

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Neutropenie werd gemeld bij 0,5 % (6/1.099) van de patiënten in behandeling met brivaracetam en bij 0 % (0/459) van de placebopatiënten. Bij vier van deze proefpersonen was het aantal neutrofielen bij baseline verlaagd en werd er een verdere daling in het aantal neutrofielen vastgesteld na de start van de behandeling met brivaracetam. Geen van de 6 gevallen van neutropenie was ernstig, er was geen speciale behandeling nodig; deze gevallen leidden niet tot stopzetting van de behandeling met brivaracetam; geen van hen had gerelateerde infecties.

Zelfmoordgedachten werden gemeld bij 0,3 % (3/1.099) van de patiënten in behandeling met brivaracetam en bij 0,7 % (3/459) bij de placebopatiënten. In klinische kortetermijnonderzoeken met brivaracetam bij epilepsiepatiënten waren er geen gevallen van zelfmoord en zelfmoordpogingen, maar beide werden gerapporteerd in open-label extensieonderzoeken (zie rubriek 4.4).

Reacties die op directe (type I) hypersensitiviteit wijzen, werden tijdens de klinische ontwikkeling bij een klein aantal patiënten in behandeling met brivaracetam (9/3022) gemeld.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van brivaracetam waargenomen bij kinderen vanaf 1 maand oud, kwam overeen met het veiligheidsprofiel waargenomen bij volwassenen. In de open-label-, ongecontroleerde, langlopende onderzoeken werden suïcidale gedachten gemeld bij 4,7 % van de pediatrie patiënten beoordeeld vanaf 6 jaar (vaker bij adolescenten), ten opzichte van 2,4 % bij volwassenen. Gedragsstoornissen werden gemeld bij 24,8 % van de pediatrie patiënten, ten opzichte van 15,1 % bij volwassenen. Het merendeel van de bijwerkingen was van lichte of matige intensiteit, niet ernstig en leidde niet tot stopzetting van het onderzoeksmiddel. Een extra bijwerking gemeld bij kinderen was psychomotorische hyperactiviteit (4,7 %).

Er werd geen specifiek patroon van bijwerkingen (*adverse events*; AE's) geconstateerd bij kinderen van 1 maand tot < 4 jaar oud, vergeleken met oudere pediatrie leeftijdsgroepen. Er werd geen significante veiligheidsinformatie geconstateerd die wijst op een hogere incidentie van een bepaalde AE in deze leeftijdsgroep. Omdat gegevens bij kinderen jonger dan 2 jaar beperkt zijn, is brivaracetam niet geïndiceerd voor deze leeftijdsgroep. Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over neonaten.

Ouderen

Van de 130 oudere proefpersonen die in het fase 2/3-ontwikkelingsprogramma van brivaracetam geïncubeerd werden (44 met epilepsie), waren er 100 in de leeftijd van 65-74 jaar en 30 in de leeftijd van 75-84 jaar. Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten blijkt vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij jongere volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering met brivaracetam bij de mens. Slaperigheid en duizeligheid werden gemeld bij een gezonde proefpersoon die een enkele dosis van 1400 mg brivaracetam innam.

De volgende bijwerkingen zijn na het in de handel brengen gemeld na een overdosis brivaracetam: misselijkheid, duizeligheid, evenwichtsstoornis, angst, vermoeidheid, prikkelbaarheid, agressie, slapeloosheid, depressie en suïcidale gedachten. De bijwerkingen na een overdosis brivaracetam kwamen in het algemeen overeen met de bekende bijwerkingen.

Behandeling van overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met brivaracetam. De behandeling van een overdosering moet algemene ondersteunende maatregelen omvatten. Omdat minder dan 10 % brivaracetam in de urine wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat hemodialyse de klaring van brivaracetam significant kan bevorderen (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX23

Werkingsmechanisme

Brivaracetam vertoont een hoge en selectieve affiniteit voor het eiwit 'synaptic vesicle protein 2A' (SV2A), een transmembraan glycoproteïne dat op het presynaptisch niveau in neuronen en endocriene cellen wordt aangetroffen. Hoewel de exacte rol van dit eiwit nog moet worden verklaard, werd aangetoond dat het de exocytose van neurotransmitters moduleert. Men neemt aan dat de binding aan SV2A het primaire mechanisme is voor de anticonvulsieve werking van brivaracetam.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van brivaracetam als adjuvante behandeling van partiële aanvallen werd vastgesteld in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met vaste dosis in meerdere centra bij proefpersonen van 16 jaar en ouder. De dagelijkse dosis brivaracetam lag in deze onderzoeken binnen het bereik van 5 tot 200 mg/dag. Alle onderzoeken hadden een baselinerperiode van 8 weken, gevolgd door een behandelperiode van 12 weken zonder opwaartse titratie.

1558 patiënten kregen het onderzoeksgeneesmiddel, van wie 1099 brivaracetam. De inclusiecriteria voor de onderzoeken vereisten dat de patiënten ongecontroleerde partiële aanvallen hadden ondanks behandeling met 1 of 2 gelijktijdig toegediende anti-epileptica. De patiënten moesten ten minste 8 partiële aanvallen hebben tijdens de baselinerperiode. De primaire eindpunten in de fase 3-onderzoeken waren de procentuele vermindering in de frequentie van partiële aanvallen ten opzichte van de placebo en het 50 %-responderpercentage gebaseerd op 50 % vermindering in de frequentie van partiële aanvallen ten opzichte van de baseline.

De meest gebruikte anti-epileptica op het tijdstip van inclusie in het onderzoek waren carbamazepine (40,6 %), lamotrigine (25,2 %), valproaat (20,5 %), oxcarbazepine (16,0 %), topiramaat (13,5 %), fenytoïne (10,2 %) en levetiracetam (9,8 %). De mediane aanvalsfrequentie bij de baseline was in de 3 onderzoeken 9 aanvallen per 28 dagen. De gemiddelde duur van epilepsie bij de patiënten was ongeveer 23 jaar.

De uitkomsten in verband met de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 2. Over het geheel was brivaracetam werkzaam als adjuvante behandeling voor partiële aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 16 jaar of ouder met doses tussen 50 mg/dag en 200 mg/dag.

Tabel 2: Belangrijkste uitkomsten inzake werkzaamheid voor frequentie van partiële aanvallen per 28 dagen

Onderzoek	Placebo	Brivaracetam *Statistisch significant (p-waarde)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Onderzoek N01253⁽¹⁾	n = 96	n = 101		
50 %-responderpercentage	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	22,0* (p=0,004)	~	~
Onderzoek N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 %-responderpercentage	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Onderzoek N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 %-responderpercentage	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis onderzoeksmedicatie hebben gekregen

~ Dosis niet onderzocht

*Statistisch significant

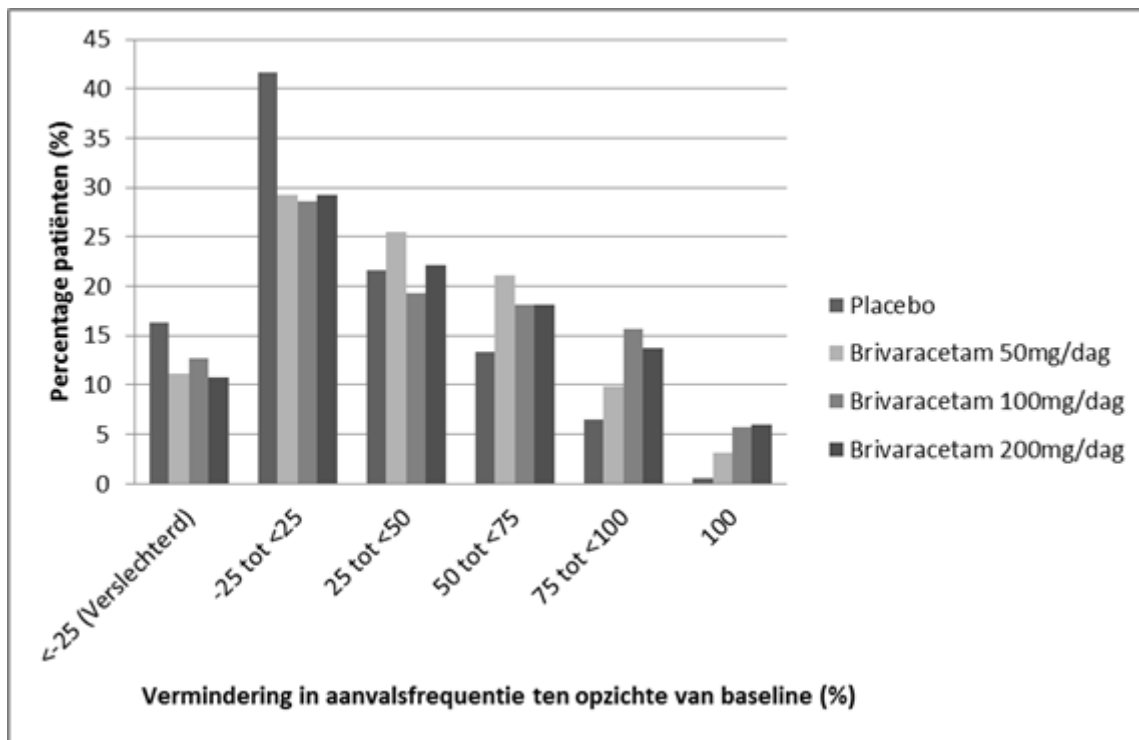
⁽¹⁾ Ongeveer 20 % van de patiënten gebruikte gelijktijdig levetiracetam.

⁽²⁾ De primaire uitkomst voor N01252 bereikte geen statistische significantie gebaseerd op de sequentiële testprocedure. De dosering van 100 mg/dag was nominaal significant.

In klinische onderzoeken was de vermindering van de aanvalsfrequentie ten opzichte van de placebo groter met de dosis van 100 mg/dag dan met 50 mg/dag. Afgezien van dosisafhankelijke stijgingen in de incidentie van slaperigheid en vermoeidheid, hadden brivaracetam 50 mg/dag en 100 mg/dag een vergelijkbaar veiligheidsprofiel ook wat betreft CZS-gerelateerde bijwerkingen en bij langdurig gebruik.

Figuur 1 toont het percentage patiënten (met uitzondering van patiënten die gelijktijdig levetiracetam kregen) per categorie van vermindering ten opzichte van de baseline in de frequentie van partiële aanvallen per 28 dagen in de 3 onderzoeken. Patiënten met meer dan 25 % toename in partiële aanvallen staan links in de categorie “verslechterd”. Patiënten met een verbetering in de procentuele vermindering van de frequentie van partiële aanvallen bij de baseline, staan in de 4 meest rechtse categorieën. De percentages patiënten met ten minste 50 % vermindering in de aanvalsfrequentie waren 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, en 37,8 % voor respectievelijk placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag, en 200 mg/dag.

Figuur 1: Het aandeel patiënten per categorie van aanvalsrespons voor brivaracetam en placebo gedurende 12 weken in alle drie dubbelblinde klinische hoofdonderzoeken



In een gepoolde analyse van de drie klinische hoofdonderzoeken werden geen verschillen in werkzaamheid (gemeten als een responderpercentage van 50 %) waargenomen binnen het dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag wanneer brivaracetam wordt gecombineerd met inducerende of niet-inducerende anti-epileptica. In klinische onderzoeken werd 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) en 4,0 % (10/249) van de patiënten behandeld met respectievelijk brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag aanvalsvrij tijdens de 12 weken durende behandelingsperiode in vergelijking met 0,5 % (2/418) van de patiënten behandeld met placebo.

Er werd een verbetering waargenomen in de mediane procentuele vermindering van de aanvalsfrequentie per 28 dagen bij patiënten met aanvallen van het type IC (secundaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen) bij baseline die werden behandeld met brivaracetam. Hierbij gaat het om 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) en 82,1 % (n=75) bij de patiënten met respectievelijk brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag in vergelijking met 33,3 % (n=115) met de placebo.

De werkzaamheid van brivaracetam bij monotherapie is niet vastgesteld. Brivaracetam wordt niet aanbevolen voor gebruik bij monotherapie.

Behandeling met levetiracetam

In twee gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken werd levetiracetam gelijktijdig toegediend als anti-epilepticum bij ongeveer 20 % van de patiënten. Hoewel het aantal proefpersonen beperkt is, werd er bij patiënten die tegelijkertijd levetiracetam gebruikten, geen voordeel waargenomen van de behandeling met brivaracetam versus placebo, wat kan wijzen op concurrentie om de bindingsplaats van SV2A. Er werden geen bijkomende problemen met de veiligheid of de verdraagbaarheid waargenomen.

In een derde onderzoek toonde een vooraf gespecificeerde analyse werkzaamheid aan voor 100 mg/dag en 200 mg/dag ten opzichte van de placebo bij patiënten met eerdere blootstelling aan levetiracetam. De lagere werkzaamheid bij deze patiënten in vergelijking met de patiënten die niet eerder behandeld werden met levetiracetam, was waarschijnlijk te wijten aan het hogere aantal vooraf gebruikte anti-epileptica en een hogere aanvalsfrequentie bij baseline.

Ouderen (65 jaar en ouder)

De drie dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische hoofdonderzoeken includeerden 38 oudere patiënten in de leeftijd tussen 65 en 80 jaar. Hoewel de gegevens beperkt zijn, was de werkzaamheid vergelijkbaar met die bij jongere proefpersonen.

Open-label extensieonderzoeken

In alle onderzoeken werd 81,7 % van de patiënten die de gerandomiseerde onderzoeken afrondden, geïnccludeerd in de langdurige open-label extensieonderzoeken. Vanaf de inclusie in de gerandomiseerde onderzoeken was 5,3 % van de proefpersonen die gedurende 6 maanden (n=1500) aan brivaracetam werden blootgesteld, aanvalsvrij in vergelijking met 4,6 % en 3,7 % van de proefpersonen die gedurende respectievelijk 12 maanden (n=1188) en 24 maanden (n=847) werden blootgesteld. Omdat echter een groot deel van de proefpersonen (26 %) zich terugtrok uit de open-label onderzoeken door een gebrek aan werkzaamheid, kan er zich een selectiebias hebben voorgedaan, aangezien de proefpersonen die in het onderzoek bleven een betere respons vertoonden dan de proefpersonen die voortijdig stopten.

Bij patiënten die in de open-label extensieonderzoeken gedurende maximaal 8 jaar werden gevolgd, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met wat werd waargenomen in de placebogecontroleerde kortetermijnonderzoeken.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 2 jaar en ouder hebben partiële aanvallen een vergelijkbare pathofysiologie als bij adolescenten en volwassenen. Ervaring met epilepsiegeneesmiddelen suggereert dat de resultaten van werkzaamheidsonderzoeken uitgevoerd bij volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen vanaf 2 jaar, op voorwaarde dat de pediatriese dosisaanpassingen vastgesteld zijn en de veiligheid aangetoond is (zie rubrieken 5.2 en 4.8). De doses bij patiënten vanaf 2 jaar werden vastgesteld door op lichaamsgewicht gebaseerde dosisaanpassingen die vastgesteld werden om vergelijkbare plasmaconcentraties te bereiken als die waargenomen bij volwassenen die werkzame doses namen (rubriek 5.2).

Een langlopend, ongecontroleerd, open-label veiligheidsonderzoek omvatte kinderen (vanaf 1 maand tot jonger dan 16 jaar) die verder behandeld werden na voltooiing van het PK-onderzoek (zie rubriek 5.2), kinderen bij wie de behandeling werd voortgezet na voltooiing van het IV-veiligheidsonderzoek (intraveneus) en kinderen die direct werden ingeschreven in het veiligheidsonderzoek. Kinderen die direct werden ingeschreven, kregen een startdosis brivaracetam van 1 mg/kg/dag en afhankelijk van respons en verdraagbaarheid werd de dosis verhoogd naar maximaal 5 mg/kg/dag door de dosis met wekelijkse intervallen te verdubbelen. Geen van de kinderen kreeg een dosis van meer dan 200 mg/dag. Voor kinderen met een gewicht van 50 kg of meer was de startdosis brivaracetam 50 mg/dag en afhankelijk van respons en verdraagbaarheid werd de dosis verhoogd tot maximaal 200 mg/dag, met wekelijkse verhogingen van 50 mg/dag.

Uit de samengevoegde open-label veiligheids- en PK-onderzoeken bij adjuvante therapie hebben 186 kinderen met POS in de leeftijdsgroep van 1 maand < 16 jaar brivaracetam ontvangen, van wie er 149 zijn behandeld gedurende ≥ 3 maanden, 138 gedurende ≥ 6 maanden, 123 gedurende ≥ 12 maanden, 107 gedurende ≥ 24 maanden en 90 gedurende ≥ 36 maanden.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met brivaracetam in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met epilepsie met partiële aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Brivaracetam filmomhulde tabletten, drank en oplossing voor intraveneuze injectie vertonen dezelfde AUC, hoewel de maximale plasmaconcentratie licht verhoogd is na intraveneuze toediening. Brivaracetam vertoont lineaire en tijdsafhankelijke farmacokinetica met lage intra- en inter-patiëntvariabiliteit, en wordt gekenmerkt door volledige absorptie, zeer lage eiwitbinding, uitscheiding via de nieren na uitgebreide biotransformatie, en farmacologisch inactieve metabolieten.

Absorptie

Brivaracetam wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening en de absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100 %. De mediane t_{max} voor tabletten ingenomen zonder voedsel is 1 uur (t_{max} -bereik is 0,25 tot 3 uur).

Gelijktijdige toediening met een vetrijke maaltijd vertraagde de absorptiesnelheid (mediane t_{max} 3 uur) en verminderde de maximale plasmaconcentratie (37 % lager) van brivaracetam, maar de mate van absorptie bleef onveranderd.

Distributie

Brivaracetam heeft een lage binding (≤ 20 %) met plasma-eiwitten. Het distributievolume is 0,5 l/kg, een waarde die deze van het totale lichaamswater benadert.

Door zijn lipofiliciteit (log P) heeft brivaracetam een hoge celpermeabiliteit.

Biotransformatie

Brivaracetam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door hydrolyse van de amidecomponent om het overeenstemmende carboxylzuur te vormen (ongeveer 60 % van de eliminatie), en secundair door hydroxylatie op de propyl-zijketen (ongeveer 30 % van de eliminatie). De hydrolyse van de amidegroep die tot de carboxylzuurmetaboliet leidt (34 % van de dosis in urine), wordt ondersteund door hepatische en extrahepatische amidase. *In vitro* wordt de hydroxylatie van brivaracetam hoofdzakelijk gemedieerd door CYP2C19. Beide metabolieten worden verder gemetaboliseerd en vormen een gemeenschappelijk gehydroxyleerd zuur dat hoofdzakelijk gevormd wordt door hydroxylatie van de propylzijketen op de carboxylzuurmetaboliet (hoofdzakelijk door CYP2C9). *In vivo* bij menselijke proefpersonen met mutaties die leiden tot ineffectiviteit van CYP2C19, wordt de productie van de hydroxymetaboliet 10-voudig verlaagd terwijl brivaracetam zelf verhoogd wordt met 22 % of 42 % bij personen bij wie een van de allelen of beide allelen gemuteerd zijn. De drie metabolieten zijn niet farmacologisch actief.

Eliminatie

Brivaracetam wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via het metabolisme en door uitscheiding in de urine. Meer dan 95 % van de dosis, inclusief metabolieten, wordt in de urine uitgescheiden binnen 72 uur na inname. Minder dan 1 % van de dosis wordt uitgescheiden in de feces en minder dan 10 % van brivaracetam wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De terminale plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 9 uur. De totale plasmaklaring bij patiënten werd op 3,6 l/uur geschat.

Lineariteit

De farmacokinetiek is dosisproportioneel van 10 tot ten minste 600 mg.

Interacties met geneesmiddelen

Brivaracetam wordt geklaard via verschillende routes waaronder renale excretie, niet-CYP-gemedieerde hydrolyse en CYP-gemedieerde oxidaties. *In vitro* is brivaracetam geen substraat van menselijk P-glycoproteïne (P-gp) en multigeneesmiddel-resistentie-eiwitten (MRP) 1 en 2 en waarschijnlijk geen organisch aniontransportpolypeptide 1B1 (OATP1B1) en OATP1B3.

In-vitro-assays toonden aan dat de dispositie van brivaracetam normaal gezien niet aanzienlijk wordt beïnvloed door CYP-remmers (bv. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4).

In vitro had brivaracetam geen remmend effect op CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 of de transporteiwitten P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 en OCT1 bij klinisch relevante concentraties. *In vitro* induceerde brivaracetam CYP1A2 niet.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

In een onderzoek bij oudere proefpersonen (van 65 tot 79 jaar oud; met een creatinineklaring van 53 tot 98 ml/min/1,73 m²) die brivaracetam 400 mg/dag kregen in twee toedieningen per dag, was de plasmahalfwaardetijd van brivaracetam 7,9 uur en 9,3 uur bij respectievelijk de groep van 65 tot 75 en de groep > 75 jaar. De plasmaklaring bij steady-state van brivaracetam was vergelijkbaar (0,76 ml/min/kg) met die bij jonge mannelijke gezonde proefpersonen (0,83 ml/min/kg). (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Een onderzoek bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² die geen dialyse nodig hadden) bracht aan het licht dat de plasma-AUC van brivaracetam matig verhoogd was (+21 %) ten opzichte van de gezonde controlepatiënten, terwijl de AUC van de zuur-, hydroxy- en hydroxyzuurmetabolieten respectievelijk 3-, 4-, en 21-voudig verhoogd waren. De renale klaring van deze niet-actieve metabolieten was 10-voudig verlaagd. De hydroxyzuurmetaboliet bracht geen veiligheidsproblemen aan het licht in niet-klinische onderzoeken. Brivaracetam werd niet onderzocht bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met levercirrose (Child-Pugh-klasse A, B, en C) toonde vergelijkbare verhogingen aan in de blootstelling aan brivaracetam ongeacht de ernst van de ziekte (50 %, 57 % en 59 %), in vergelijking met gezonde controlepatiënten. (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

Er werd een daling van 40 % in de plasmaconcentratie bij steady-state geraamd bij een lichaamsgewicht van 46 kg tot 115 kg. Dit wordt echter niet als een klinisch relevant verschil beschouwd.

Geslacht

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van brivaracetam wat betreft het geslacht.

Ras

De farmacokinetiek van brivaracetam werd niet significant beïnvloed door het ras (Kaukasisch, Aziatisch) in een farmacokinetische populatiemodellering van epilepsiepatiënten. Het aantal patiënten met een andere etnische achtergrond was beperkt.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De EC50 (brivaracetam plasmaconcentratie overeenkomstig 50 % van het maximale effect) werd geschat op 0,57 mg/l. Deze plasmaconcentratie ligt iets boven de mediane blootstelling die wordt bereikt na doses brivaracetam van 50 mg/dag. Verdere vermindering van de aanvalsfrequentie wordt verkregen door de dosis te verhogen tot 100 mg/dag en bereikt een plateau bij 200 mg/dag.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetisch onderzoek met een evaluatieperiode van 3 weken en wekelijkse vaste 3-staps optitratie met brivaracetam-drink, werden 99 proefpersonen in de leeftijd van 1 maand tot < 16 jaar

geëvalueerd. Brivaracetam werd toegediend in wekelijks hoger wordende doses van ongeveer 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag en 4 mg/kg/dag. Alle doses werden aangepast aan het lichaamsgewicht en overschreden de maximale doses van 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag niet. Aan het eind van de evaluatieperiode kwamen de proefpersonen mogelijk in aanmerking voor deelname aan een langlopend opvolgsonderzoek waarbij ze verder gingen met hun laatst ontvangen dosis (zie rubriek 4.8). De plasmaconcentraties bleken dosisproportioneel in alle leeftijdsgroepen. Farmacokinetische populatiemodellering werd uitgevoerd op basis van de zeer beperkte plasmaconcentratiegegevens die werden verzameld in het PK-onderzoek van 3 weken en het nog lopende follow-uponderzoek voor de lange termijn. 232 pediatrische patiënten met epilepsie, in de leeftijd van 2 maanden tot 17 jaar, werden opgenomen in de analyse. Uit de analyse bleek dat doses van 5,0 (lichaamsgewicht 10-20 kg) en 4,0 mg/kg/dag (lichaamsgewicht 20-50 kg) dezelfde gemiddelde plasmaconcentratie bij steady-state opleverden als bij volwassenen die 200 mg/dag kregen. De geschatte plasmaklaring was 0,96 l/u, 1,61 l/u, 2,18 l/u en 3,19 l/u voor kinderen die respectievelijk 10 kg, 20 kg, 30 kg en 50 kg wogen. Ter vergelijking werd de plasmaklaring bij volwassenen geschat op 3,58 l/u (70 kg lichaamsgewicht). Momenteel zijn er geen klinische gegevens beschikbaar over neonaten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In farmacologische veiligheidsonderzoeken waren de voornaamste effecten gerelateerd aan het CZS (voornamelijk voorbijgaande depressie van het CZS en verminderde spontane locomotorische activiteit) waargenomen in veelvouden (meer dan 50-voudig) van de farmacologisch actieve dosis brivaracetam van 2 mg/kg. De leer- en geheugenfunctie werden niet beïnvloed.

Bevindingen die niet in klinische onderzoeken werden waargenomen, maar wel in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden met een blootstelling gelijkaardig aan de klinische plasma-AUC, waren hepatotoxische effecten (voornamelijk porfyrie). Toxicologische gegevens verzameld over brivaracetam en over een structureel gerelateerde verbinding wijzen er echter op dat de leververanderingen bij honden ontstonden via mechanismen die niet relevant zijn voor de mens. Er werden geen negatieve leververanderingen waargenomen bij ratten en apen na chronische toediening van brivaracetam met een blootstelling die 5 en 42 keer hoger ligt dan de klinische AUC-blootstelling. Bij apen werden CZS-verschijnselen (prostratie, evenwichtsverlies, stuntelige bewegingen) waargenomen bij 64 keer de klinische C_{max} . Deze effecten werden minder zichtbaar na verloop van tijd.

Onderzoeken naar genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit uitgewezen. Onderzoeken naar carcinogeniciteit duiden niet op enig oncogeen potentieel bij ratten. Daarbij werden verhogingen van de incidentie van hepatocellulaire tumoren bij mannelijke muizen beschouwd als het resultaat van een niet-genotoxisch werkingsmechanisme verbonden aan een fenobarbiton-achtige leverenzyminductie, wat een bekend specifiek verschijnsel is bij knaagdieren.

Brivaracetam tastte de vruchtbaarheid bij mannetjes- of vrouwtjesdieren niet aan en vertoonde geen teratogeen potentieel bij ratten of konijnen. Embryotoxiciteit werd waargenomen bij konijnen met een maternale toxische dosis brivaracetam met een blootstellingsniveau van 8 keer de klinische AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering. Bij ratten werd aangetoond dat brivaracetam de placenta gemakkelijk passeert en wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten met concentraties gelijkaardig aan maternale plasmaspiegels.

Er werd met brivaracetam bij ratten geen enkel verslavingspotentieel vastgesteld.

Onderzoek bij jonge dieren

Bij jonge ratten aan blootstellingsniveaus van 6 tot 15 keer de klinische AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering veroorzaakte brivaracetam negatieve effecten op de ontwikkeling (d.w.z. mortaliteit, klinische verschijnselen, lager gewicht en lager hersengewicht). Er waren geen bijwerkingen met een invloed op de werking van het CZS of op het neuropathologisch en histopathologisch onderzoek van de hersenen. Bij jonge honden waren de door brivaracetam

geïnduceerde veranderingen bij het blootstellingsniveau van 6 keer de klinische AUC vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij volwassen dieren. Voor geen van de standardeindpunten van ontwikkeling of maturatie werden er bijwerkingen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Betadex
Watervrije lactose
Magnesiumstearaat

Omhulsel

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten

Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talk

Briviact 25 mg filmomhulde tabletten

Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

Briviact 50 mg filmomhulde tabletten

Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Briviact 75 mg filmomhulde tabletten

Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

Briviact 100 mg filmomhulde tabletten

Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten

- Verpakkingen van 14 en 56 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium
- Verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium

Briviact 25 mg filmomhulde tabletten

- Verpakkingen van 14 en 56 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium
- Verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium

Briviact 50 mg filmomhulde tabletten

- Verpakkingen van 14 en 56 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium
- Verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium

Briviact 75 mg filmomhulde tabletten

- Verpakkingen van 14 en 56 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium
- Verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium

Briviact 100 mg filmomhulde tabletten

- Verpakkingen van 14 en 56 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium
- Verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 9 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 10 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg brivaracetam.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml drank bevat 168 mg sorbitol (E420), 1 mg methylparahydroxybenzoaat (E218) en maximaal 5,5 mg propyleenglycol (E1520).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Licht stroperige, heldere, kleurloze tot geelachtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Briviact is geïndiceerd als adjuvante therapie voor de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De arts dient de best passende formulering en sterkte voor te schrijven aan de hand van gewicht en dosis. Het wordt aan de ouder en verzorger aanbevolen om Briviact drank toe te dienen met het afmeethulpmiddel (10 ml- of 5 ml-doseerspuit voor orale toediening) die meegeleverd wordt in het kartonnen doosje.

De aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar oud is samengevat in de volgende tabel. De dosis moet toegediend worden in twee gelijke doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

Aanbevolen startdosis	Aanbevolen onderhoudsdosis	Therapeutisch dosisbereik*
<u>Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen</u>		
50 mg/dag (of 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50-200 mg/dag
<u>Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg</u>		
1 mg/kg/dag (tot 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1-4 mg/kg/dag
<u>Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg</u>		
1 mg/kg/dag (tot 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1-5 mg/kg/dag

* Op basis van de respons van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen het effectieve dosisbereik.

** Op basis van de inschatting door de arts van de behoefte voor aanvalscntrole

Volwassenen

De aanbevolen startdosis is 50 mg/dag of 100 mg/dag en wordt beoordeeld door de arts die de afweging maakt tussen de vereiste vermindering van het aantal aanvallen versus de mogelijke bijwerkingen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt en de verdraagbaarheid, kan de dosis worden aangepast in het effectieve dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer

De aanbevolen startdosis is 50 mg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met 100 mg/dag op basis van de inschatting van de behoefte voor aanvalscntrole door de arts. De aanbevolen onderhoudsdosis is 100 mg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg

De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met doses tot 2 mg/kg/dag op basis van de inschatting aan de behoefte voor aanvalscntrole door de arts. De aanbevolen onderhoudsdosis is 2 mg/kg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 1 mg/kg/dag tot 4 mg/kg/dag.

Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met doses tot 2,5 mg/kg/dag op basis van de inschatting door de arts van de behoefte voor aanvalscntrole. De aanbevolen onderhoudsdosis is 2,5 mg/kg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 1 mg/kg/dag tot 5 mg/kg/dag.

De dosis per inname voor elke patiënt dient te worden berekend met de volgende formule:

$$\text{Hoeveelheid per toediening (ml)} = [\text{gewicht (kg)} \times \text{dagelijkse dosis (mg/kg/dag)}] \times 0,05$$

Briviact-drink wordt geleverd met:

- een 5 ml-spuut (blauwe gradatietekens) met gradaties om de 0,1 ml (elke gradatie van 0,1 ml komt overeen met 1 mg brivaracetam). Van 0,25 ml tot 5 ml worden aanvullende gradaties op 0,25 ml en 0,75 ml aangegeven.
- een 10 ml-spuut (zwarte gradatietekens) met gradaties om de 0,25 ml (elke gradatie van 0,25 ml komt overeen met 2,5 mg brivaracetam).

De arts moet de patiënt informeren over welke spuit moet worden gebruikt.

Als de berekende dosis per inname 5 mg (0,5 ml) of meer bedraagt, en tot 50 mg (5 ml), moet de 5 ml-spuut voor orale toediening worden gebruikt.

Als de berekende dosis per inname meer dan 50 mg (5 ml) bedraagt, moet de grootste 10 ml-spuut voor orale toediening worden gebruikt.

De berekende dosis moet worden afgerond tot op de dichtstbijzijnde gradatie. Als de berekende dosis op gelijke afstand tussen twee gradaties ligt, moet de grootste van de twee gradaties worden gebruikt.

De tabel hieronder biedt voorbeelden van hoeveelheden drank per inname afhankelijk van voorgeschreven dosis en lichaamsgewicht. De exacte hoeveelheid drank dient te worden berekend aan de hand van het exacte lichaamsgewicht van het kind.

De dosering is afhankelijk van de beschikbare gradaties van de spuit. Zo moet voor een patiënt die een dosis van 2,15 ml nodig heeft het toegediende volume omhoog worden afgerond op 2,2 ml, aangezien de 5 ml-spuut alleen 2,1 ml of 2,2 ml kan leveren. Evenzo moet een volume van 1,13 ml naar beneden worden afgerond op een toegediend volume van 1,1 ml.

Per toediening in te nemen volumes van drank voor adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen				
Voorgeschreven dosis	Voor een dosis van 50 mg/dag 25 mg/inname	Voor een dosis van 100 mg/dag 50 mg/inname	Voor een dosis van 150 mg/dag 75 mg/inname	Voor een dosis van 200 mg/dag 100 mg/inname
Aanbevolen spuit	5 ml		10 ml	
Gewicht	Toegediend volume		Toegediend volume	
50 kg of meer	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

Per toediening in te nemen volumes van drank voor adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg				
Voorgeschreven dosis	Voor een dosis van 1 mg/kg/dag 0,05 ml/kg/inname (komt overeen met 0,5 mg/kg/inname)	Voor een dosis van 2 mg/kg/dag 0,1 ml/kg/inname (komt overeen met 1 mg/kg/inname)	Voor een dosis van 3 mg/kg/dag 0,15 ml/kg/inname (komt overeen met 1,5 mg/kg/inname)	Voor een dosis van 4 mg/kg/dag 0,2 ml/kg/inname (komt overeen met 2 mg/kg/inname)
Aanbevolen spuit	5 ml		5 ml of 10 ml*	
Gewicht	Toegediend volume		Toegediend volume	
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 (45 mg)	6,75 ml* (67,5 mg)	9 ml* (90 mg)
* Voor volumes boven 5 ml en tot 10 ml moet de patiënt opdracht krijgen de 10 ml-spuut voor orale toediening te gebruiken				

Per toediening in te nemen volumes van drank voor kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg					
Voorgeschreven dosis	Voor een dosis van 1 mg/kg/dag 0,05 ml/kg/inname (komt overeen met 0,5 mg/kg/inname)	Voor een dosis van 2,5 mg/kg/dag 0,125 ml/kg/inname (komt overeen met 1,25 mg/kg/inname)	Voor een dosis van 3 mg/kg/dag 0,15 ml/kg/inname (komt overeen met 1,5 mg/kg/inname)	Voor een dosis van 4 mg/kg/dag 0,2 ml/kg/inname (komt overeen met 2 mg/kg/inname)	Voor een dosis van 5 mg/kg/dag 0,25 ml/kg/inname (komt overeen met 2,5 mg/kg/inname)
Aanbevolen spuit: 5 ml					
Gewicht	Toegediend volume				
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)

Vergeten doses

Indien patiënten één of meer doses vergeten, wordt aanbevolen om zodra zij zich dit herinneren een enkele dosis in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip 's morgens of 's avonds in te nemen. Zo kan worden voorkomen dat de plasmaspiegel van brivaracetam onder het niveau van werkzaamheid valt en kunnen doorbraakaanvallen worden voorkomen.

Stopzetting

Voor patiënten vanaf 16 jaar: bij stopzetting van brivaracetam wordt aanbevolen de dosis geleidelijk af te bouwen door de dosis wekelijks met 50 mg/dag te verlagen. Voor patiënten jonger dan 16 jaar: bij stopzetting van brivaracetam wordt aanbevolen de dosis wekelijks geleidelijk met maximaal een halve dosis te verlagen tot een dosis van 1 mg/kg/dag (voor patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg) of 50 mg/dag (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 50 kg of hoger) wordt bereikt. Na 1 week behandeling met 50 mg/dag, wordt een laatste week met de dosis van 20 mg/dag aanbevolen.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).
De klinische ervaring bij patiënten ≥ 65 jaar is beperkt.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, wordt brivaracetam niet aanbevolen bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan.

Op basis van gegevens over volwassenen is er geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Bij volwassen patiënten met een chronische leverziekte was de blootstelling aan brivaracetam verhoogd. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis worden de volgende aangepaste doses, toegediend in 2 gelijke doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur, aanbevolen voor alle stadia van de leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met een leverfunctiestoornis.

Leeftijd en lichaamsgewicht	Aanbevolen startdosis	Aanbevolen maximale dagelijkse dosis
Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen	50 mg/dag	150 mg/dag
Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

De werkzaamheid van brivaracetam bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar is nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Brivaracetam-drink kan kort voor de inname verdund worden in water of vruchtensap en kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Een nasogastrische sonde of een gastrostomiesonde kan gebruikt worden om brivaracetam-drink toe te dienen.

Briviact drank wordt geleverd met een 5 ml- en 10 ml-doseerspuit voor orale toediening met adapters.

De gebruiksaanwijzing staat in de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidonderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoordgedachten en -gedrag

Zelfmoordgedachten en -gedrag werden gemeld bij patiënten behandeld met anti-epileptica (*anti-epileptic drugs*, AED's), waaronder brivaracetam, bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar AED's heeft ook een klein verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is onbekend en de beschikbare gegevens sluiten de kans op een verhoogd risico voor brivaracetam niet uit.

Patiënten moeten gemonitord worden op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en een gepaste behandeling moet worden overwogen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen indien er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag optreden. Zie ook rubriek 4.8, pediatrische gegevens.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van brivaracetam bij patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis. Dosisaanpassingen worden aanbevolen voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Ernstige cutane bijwerkingen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met brivaracetam. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd te worden op huidreacties. Als tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reactie, moet direct gestopt worden met brivaracetam en een alternatieve behandeling overwogen worden.

Hulpstoffen

Aanwezigheid van natrium

Brivaracetam-drank bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Fructose-intolerantie

Dit geneesmiddel bevat 168 mg sorbitol (E420) per ml. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Hulpstoffen die intolerantie kunnen veroorzaken

De drank bevat methylparahydroxybenzoaat (E218), dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd).

Brivaracetam-drank bevat propyleenglycol (E1520).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Officieel onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige behandeling met levetiracetam

Hoewel beperkt in aantal, werd er in de klinische onderzoeken geen voordeel van de behandeling met brivaracetam versus placebo waargenomen bij patiënten die gelijktijdig levetiracetam toegediend kregen. Er werden geen bijkomende veiligheids- of verdraagbaarheidsproblemen waargenomen (zie rubriek 5.1).

Interactie met alcohol

In een farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek bij gezonde proefpersonen naar interacties tussen een enkelvoudige dosis van 200 mg brivaracetam en ethanol 0.6 g/l als continu infuus, werd geen farmacokinetische interactie waargenomen, maar brivaracetam verdubbelde ongeveer het effect van alcohol op het psychomotorisch functioneren, het aandachtsvermogen en het geheugen. Inname van brivaracetam met alcohol wordt niet aanbevolen.

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van brivaracetam

In-vitro-gegevens duiden erop dat brivaracetam een laag interactiepotentieel heeft. De belangrijkste afbraakroute van brivaracetam is via CYP-onafhankelijke hydrolyse. Een tweede afbraakroute gaat via hydroxylatie gemedieerd door CYP2C19 (zie rubriek 5.2).

De plasmaconcentraties van brivaracetam kunnen toenemen wanneer het samen met sterke remmers van CYP2C19 (bijv. fluconazol, fluvoxamine) wordt toegediend, maar verondersteld wordt dat het risico op een klinisch relevante CYP2C19-gemedieerde interactie laag is. Beperkte klinische gegevens zijn beschikbaar die erop wijzen dat gelijktijdige toediening van cannabidiol de plasmablootstelling van brivaracetam kan verhogen, mogelijk door CYP2C19-remming. Het klinische belang hiervan is echter niet zeker.

Rifampicine

Bij gezonde proefpersonen zorgde de gelijktijdige toediening met de sterke enzyminductor rifampicine (600 mg/dag gedurende 5 dagen) voor een daling van 45 % van het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) van brivaracetam. Voorschrijvende artsen moeten overwegen de dosis brivaracetam aan te passen bij patiënten die een behandeling met rifampicine starten of stoppen.

Sterke enzyminducerende anti-epileptica

De plasmaconcentraties van brivaracetam worden verlaagd wanneer het samen met sterke enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) wordt toegediend, maar er is geen dosisaanpassing vereist (zie tabel 1).

Andere enzyminductoren

Andere sterke enzyminductoren (zoals sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) zouden de systemische blootstelling aan brivaracetam ook kunnen verminderen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het starten of stopzetten van een behandeling met sint-janskruid.

Effecten van brivaracetam op andere geneesmiddelen

Brivaracetam toegediend in doses van 50 of 150 mg/dag had geen invloed op de AUC van midazolam (gemetaboliseerd door CYP3A4). Verondersteld wordt dat het risico op klinisch relevante CYP3A4-interacties laag is.

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat brivaracetam weinig of geen remming van CYP450-isovormen vertoont, behalve voor CYP2C19. Brivaracetam kan zorgen voor een stijging van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Bij *in-vitro*-testen induceerde brivaracetam geen CYP1A1/2, maar induceerde CYP3A4 en CYP2B6. *In vivo* werd geen CYP3A4-inductie vastgesteld (zie midazolam hierboven). CYP2B6-inductie werd niet *in vivo* onderzocht en brivaracetam kan zorgen voor een daling van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2B6 (bijv. efavirenz). In *in-vitro*-interactieonderzoeken naar de potentiële remmende effecten op transporteiwitten, werd geconcludeerd dat er geen klinisch relevante effecten waren, behalve voor OAT3. *In vitro* heeft brivaracetam een remmend effect op OAT3 met een halve maximale remmingsconcentratie van 42 keer de C_{\max} bij de hoogste klinische dosis. Brivaracetam 200 mg/dag kan zorgen voor een stijging van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die getransporteerd worden door OAT3.

Anti-epileptica

Mogelijke interacties tussen brivaracetam (50 mg/dag tot 200 mg/dag) en andere anti-epileptica werden onderzocht in een gepoolde analyse van geneesmiddelplasmaconcentraties uit alle fase 2/3-onderzoeken in een farmacokinetische populatieanalyse van placebogecontroleerde klinische fase 2/3-onderzoeken en in specifieke onderzoeken naar geneesmiddelinteracties (voor de volgende AED's: carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne en topiramaat). Het effect van de interacties op de plasmaconcentratie is samengevat in tabel 1 (een stijging wordt weergegeven als “↑” en een daling als “↓”, het gebied onder de plasmaconcentratie-versus-tijd-curve als “AUC” en de maximale waargenomen concentratie als C_{\max}).

Tabel 1: Farmacokinetische interacties tussen brivaracetam en andere anti-epileptica

Het gelijktijdig toegediende anti-epilepticum	Invloed van het anti-epilepticum op de plasmaconcentratie van brivaracetam	Invloed van brivaracetam op de plasmaconcentratie van het anti-epilepticum
Carbamazepine	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Carbamazepine - Geen Carbamazepine-epoxide ↑ (zie onder) Geen dosisaanpassing vereist.
Clobazam	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Clonazepam	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Lacosamide	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Lamotrigine	Geen	Geen
Levetiracetam	Geen	Geen
Oxcarbazepine	Geen	Geen (monohydroxyderivaat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Geen
Fenytoïne	AUC 21 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Geen ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabaline	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Topiramaat	Geen	Geen
Valproïnezuur	Geen	Geen
Zonisamide	Geen gegevens beschikbaar	Geen

^a gebaseerd op een onderzoek met de toediening van een suprathérapeutische dosis van brivaracetam 400 mg/dag.

Carbamazepine

Brivaracetam is een matige omkeerbare remmer van epoxide-hydrolase, wat leidt tot een verhoogde concentratie van carbamazepine-epoxide, een actieve metaboliet van carbamazepine. In gecontroleerde klinische onderzoeken stegen de plasmaconcentraties van carbamazepine-epoxide met gemiddeld 37 %, 62 % en 98 % met weinig variabiliteit bij doses brivaracetam van respectievelijk 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag. Er werden geen veiligheidsrisico's waargenomen. Brivaracetam en valproaat hadden geen bijkomend effect op de AUC van carbamazepine-epoxide.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van brivaracetam (100 mg/dag) met een oraal anticonceptiemiddel dat ethinylestradiol (0,03 mg) en levonorgestrel (0,15 mg) bevat, had geen invloed op de farmacokinetiek van deze beide stoffen. Wanneer brivaracetam in een dosis van 400 mg/dag (tweemaal de aanbevolen maximale dagelijkse dosis) samen met een oraal anticonceptiemiddel werd toegediend dat ethinylestradiol (0,03 mg) en levonorgestrel (0,15 mg) bevat, werd een daling in de AUC's van oestrogeen en progestageen waargenomen van respectievelijk 27 % en 23 %, zonder invloed op de onderdrukking van de ovulatie. Er was over het algemeen geen verandering in de concentratie-tijdprofielen van de endogene markers estradiol, progesteron, luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en geslachtshormoon-bindend globuline (*sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Artsen moeten gezinsplanning en anticonceptie bespreken met vruchtbare vrouwen die brivaracetam gebruiken (zie Zwangerschap).

Indien een vrouw zwanger wenst te worden, moet het gebruik van brivaracetam opnieuw zorgvuldig worden geëvalueerd.

Zwangerschap

Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Voor alle anti-epileptica werd aangetoond dat bij nakomelingen van behandelde vrouwen met epilepsie, de prevalentie van misvormingen twee- tot driemaal groter is dan het percentage van ongeveer 3 % bij de algemene populatie. Bij de behandelde populatie werd een toename in misvormingen waargenomen bij polytherapie; de mate waarin de behandeling en/of de onderliggende aandoening verantwoordelijk is, werd echter niet opgehelderd. Stopzetting van anti-epileptische behandelingen kan leiden tot exacerbatie van de ziekte, wat schadelijk kan zijn voor de moeder en de foetus.

Risico gerelateerd aan brivaracetam

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van brivaracetam bij zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens over de overdracht via de placenta bij de mens, maar bij ratten werd aangetoond dat brivaracetam de placenta gemakkelijk passeert (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op enig teratogeen potentieel van brivaracetam (zie rubriek 5.3).

In klinische onderzoeken werd brivaracetam gebruikt als adjuvante behandeling en wanneer het samen met carbamazepine werd gebruikt, induceerde het een dosisgerelateerde concentratieverhoging van de actieve metaboliet, carbamazepine-epoxide (zie rubriek 4.5). Er zijn onvoldoende gegevens om de klinische significantie van dit effect bij zwangerschap te bepalen.

Uit voorzorg mag brivaracetam niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met brivaracetam noodzakelijk maakt, d.w.z. indien het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Brivaracetam wordt in de menselijke moedermelk uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met brivaracetam moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van het geneesmiddel voor de vrouw in overweging moet worden genomen. Wanneer brivaracetam gelijktijdig toegediend wordt met carbamazepine, kan de hoeveelheid carbamazepine-epoxide die in de moedermelk wordt uitgescheiden, toenemen. Er zijn onvoldoende gegevens om de klinische significantie hiervan te bepalen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van brivaracetam op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Bij ratten had brivaracetam geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brivaracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Wegens mogelijke verschillen in individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten slaperigheid, duizeligheid en andere symptomen van het centraal zenuwstelsel (CZS) ondervinden. Patiënten moet worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen en geen andere mogelijk gevaarlijke machines te bedienen tot ze vertrouwd zijn met de effecten van brivaracetam op hun vermogen om deze activiteiten uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen (> 10 %) tijdens behandeling met brivaracetam waren slaperigheid (14,3 %) en duizeligheid (11,0 %). De ernst hiervan was doorgaans licht tot matig. Slaperigheid en vermoeidheid werden met een hogere incidentie gemeld bij hogere doses.

Het percentage stopzetting door bijwerkingen was 3,5 %, 3,4 % en 4,0 % voor patiënten gerandomiseerd naar brivaracetam in doses van respectievelijk 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag en 1,7 % voor patiënten gerandomiseerd naar de placebo. De bijwerkingen die het vaakst tot stopzetting van de behandeling met brivaracetam leidden, waren duizeligheid (0,8 %) en convulsie (0,8 %).

Bijwerkingen gerangschikt in tabelvorm

In onderstaande tabel staan bijwerkingen die geïdentificeerd werden op basis van een evaluatie van de drie placebogecontroleerde onderzoeken met vaste dosis in de veiligheidsdatabank bij proefpersonen ≥ 16 jaar en uit postmarketingervaring, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Influenza
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Type I hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Afgenomen eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, angst, slapeloosheid, prikkelbaarheid
	Soms	Zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, agressie, agitatie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, slaperigheid
	Vaak	Convulsie, vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Infecties van de bovenste luchtwegen, hoest
Maag- darmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Syndroom van Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid

⁽¹⁾ Bijwerkingen gemeld in postmarketingervaring.

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Neutropenie werd gemeld bij 0,5 % (6/1.099) van de patiënten in behandeling met brivaracetam en bij 0 % (0/459) van de placebopatiënten. Bij vier van deze proefpersonen was het aantal neutrofielen bij baseline verlaagd en werd er een verdere daling in het aantal neutrofielen vastgesteld na de start van de behandeling met brivaracetam. Geen van de 6 gevallen van neutropenie was ernstig, er was geen speciale behandeling nodig; deze gevallen leidden niet tot stopzetting van de behandeling met brivaracetam; geen van hen had gerelateerde infecties.

Zelfmoordgedachten werden gemeld bij 0,3 % (3/1.099) van de patiënten in behandeling met brivaracetam en bij 0,7 % (3/459) bij de placebopatiënten. In klinische kortetermijnonderzoeken met brivaracetam bij epilepsiepatiënten waren er geen gevallen van zelfmoord en zelfmoordpogingen, maar beide werden gerapporteerd in open-label extensieonderzoeken (zie rubriek 4.4).

Reacties die op directe (type I) hypersensitiviteit wijzen, werden tijdens de klinische ontwikkeling bij een klein aantal patiënten in behandeling met brivaracetam (9/3022) gemeld.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van brivaracetam waargenomen bij kinderen vanaf 1 maand oud, kwam overeen met het veiligheidsprofiel waargenomen bij volwassenen. In de open-label-, ongecontroleerde, langlopende onderzoeken werden suïcidale gedachten gemeld bij 4,7 % van de pediatrische patiënten (beoordeeld vanaf 6 jaar, vaker bij adolescenten), ten opzichte van 2,4 % bij volwassenen. Gedragsstoornissen werden gemeld bij 24,8 % van de pediatrische patiënten, ten opzichte van 15,1 % bij volwassenen. Het merendeel van de bijwerkingen was van lichte of matige intensiteit, niet ernstig en leidde niet tot stopzetting van het onderzoeksmiddel. Een extra bijwerking gemeld bij kinderen was psychomotorische hyperactiviteit (4,7 %).

Er werd geen specifiek patroon van bijwerkingen (*adverse events*; AE's) geconstateerd bij kinderen van 1 maand tot < 4 jaar oud, vergeleken met oudere pediatrische leeftijdsgroepen. Er werd geen significante veiligheidsinformatie geconstateerd die wijst op een hogere incidentie van een bepaalde AE in deze leeftijdsgroep. Omdat gegevens bij kinderen jonger dan 2 jaar beperkt zijn, is brivaracetam niet geïndiceerd voor deze leeftijdsgroep. Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over neonaten.

Ouderen

Van de 130 oudere proefpersonen die in het fase 2/3-ontwikkelingsprogramma van brivaracetam geïnccludeerd werden (44 met epilepsie), waren er 100 in de leeftijd van 65-74 jaar en 30 in de leeftijd van 75-84 jaar. Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten blijkt vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij jongere volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering met brivaracetam bij de mens. Slaperigheid en duizeligheid werden gemeld bij een gezonde proefpersoon die een enkele dosis van 1400 mg brivaracetam innam.

De volgende bijwerkingen zijn na het in de handel brengen gemeld na een overdosis brivaracetam: misselijkheid, duizeligheid, evenwichtsstoornis, angst, vermoeidheid, prikkelbaarheid, agressie, slapeloosheid, depressie en suïcidale gedachten. De bijwerkingen na een overdosis brivaracetam kwamen in het algemeen overeen met de bekende bijwerkingen.

Behandeling van overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met brivaracetam. De behandeling van een overdosering moet algemene ondersteunende maatregelen omvatten. Omdat minder dan 10 %

brivaracetam in de urine wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat hemodialyse de klaring van brivaracetam significant kan bevorderen (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX23

Werkingsmechanisme

Brivaracetam vertoont een hoge en selectieve affiniteit voor het eiwit 'synaptic vesicle protein 2A' (SV2A), een transmembraan glycoproteïne dat op het presynaptisch niveau in neuronen en endocriene cellen wordt aangetroffen. Hoewel de exacte rol van dit eiwit nog moet worden verklaard, werd aangetoond dat het de exocytose van neurotransmitters moduleert. Men neemt aan dat de binding aan SV2A het primaire mechanisme is voor de anticonvulsieve werking van brivaracetam.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van brivaracetam als adjuvante behandeling van partiële aanvallen werd vastgesteld in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met vaste dosis in meerdere centra bij proefpersonen van 16 jaar en ouder. De dagelijkse dosis brivaracetam lag in deze onderzoeken binnen het bereik van 5 tot 200 mg/dag. Alle onderzoeken hadden een baselineperiode van 8 weken, gevolgd door een behandelperiode van 12 weken zonder opwaartse titratie.

1558 patiënten kregen het onderzoeksgeneesmiddel, van wie 1099 brivaracetam. De inclusiecriteria voor de onderzoeken vereisten dat de patiënten ongecontroleerde partiële aanvallen hadden ondanks behandeling met 1 of 2 gelijktijdig toegediende anti-epileptica. De patiënten moesten ten minste 8 partiële aanvallen hebben tijdens de baselineperiode. De primaire eindpunten in de fase 3-onderzoeken waren de procentuele vermindering in de frequentie van partiële aanvallen ten opzichte van de placebo en het 50 %-responderpercentage gebaseerd op 50 % vermindering in de frequentie van partiële aanvallen ten opzichte van de baseline.

De meest gebruikte anti-epileptica op het tijdstip van inclusie in het onderzoek waren carbamazepine (40,6 %), lamotrigine (25,2 %), valproaat (20,5 %), oxcarbazepine (16,0 %), topiramaat (13,5 %), fenytoïne (10,2 %) en levetiracetam (9,8 %). De mediane aanvalsfrequentie bij de baseline was in de 3 onderzoeken 9 aanvallen per 28 dagen. De gemiddelde duur van epilepsie bij de patiënten was ongeveer 23 jaar.

De uitkomsten in verband met de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 2. Over het geheel was brivaracetam werkzaam als adjuvante behandeling voor partiële aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 16 jaar of ouder met doses tussen 50 mg/dag en 200 mg/dag.

Tabel 2: Belangrijkste uitkomsten inzake werkzaamheid voor frequentie van partiële aanvallen per 28 dagen

Onderzoek	Placebo	Brivaracetam *Statistisch significant (p-waarde)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Onderzoek N01253⁽¹⁾	n = 96	n = 101		
50 %-responderpercentage	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	22,0* (p=0,004)	~	~
Onderzoek N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 %-responderpercentage	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~

Onderzoek N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 %-responderpercentage	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis onderzoeksmedicatie hebben gekregen

~ Dosis niet onderzocht

* Statistisch significant

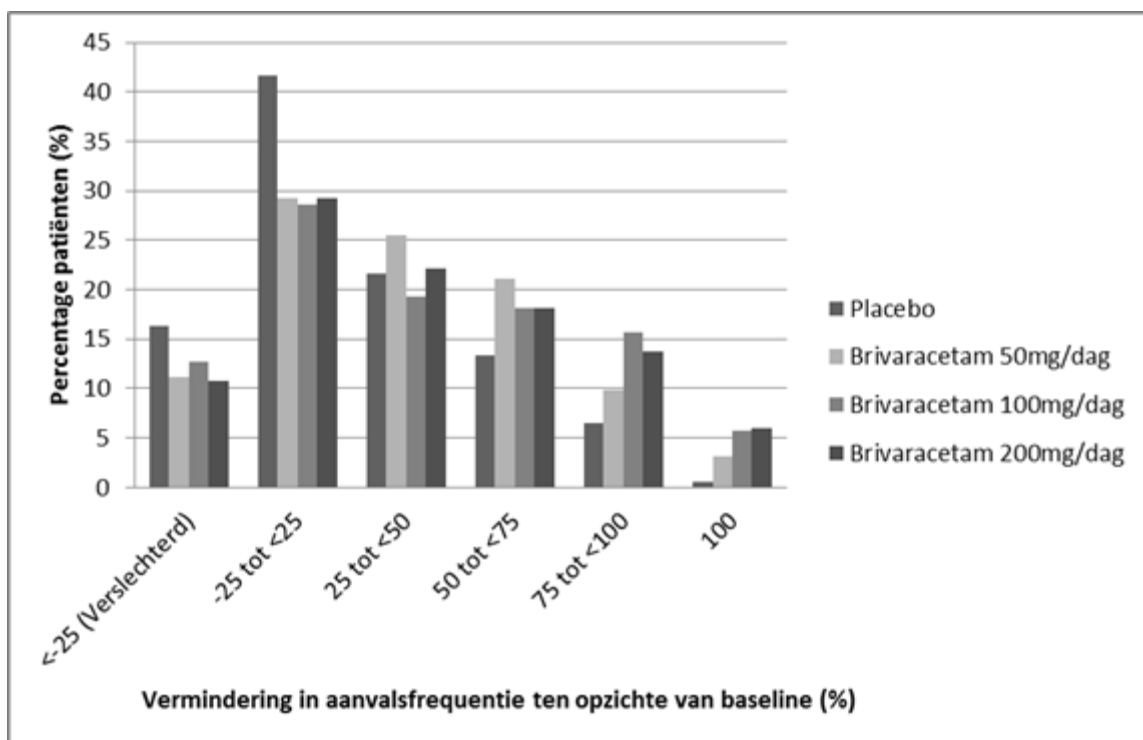
(1) Ongeveer 20 % van de patiënten gebruikte gelijktijdig levetiracetam.

(2) De primaire uitkomst voor N01252 bereikte geen statistische significantie gebaseerd op de sequentiële testprocedure. De dosering van 100 mg/dag was nominaal significant.

In klinische onderzoeken was de vermindering van de aanvalsfrequentie ten opzichte van de placebo groter met de dosis van 100 mg/dag dan met 50 mg/dag. Afgezien van dosisafhankelijke stijgingen in de incidentie van slaperigheid en vermoeidheid, hadden brivaracetam 50 mg/dag en 100 mg/dag een vergelijkbaar veiligheidsprofiel ook wat betreft CZS-gerelateerde bijwerkingen en bij langdurig gebruik.

Figuur 1 toont het percentage patiënten (met uitzondering van patiënten die gelijktijdig levetiracetam kregen) per categorie van vermindering ten opzichte van de baseline in de frequentie van partiële aanvallen per 28 dagen in de 3 onderzoeken. Patiënten met meer dan 25 % toename in partiële aanvallen staan links in de categorie “verslechterd”. Patiënten met een verbetering in de procentuele vermindering van de frequentie van partiële aanvallen bij de baseline, staan in de 4 meest rechtse categorieën. De percentages patiënten met ten minste 50 % vermindering in de aanvalsfrequentie waren 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, en 37,8 % voor respectievelijk placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag, en 200 mg/dag.

Figuur 1: Het aandeel patiënten per categorie van aanvalsrespons voor brivaracetam en placebo gedurende 12 weken in alle drie dubbelblinde klinische hoofdonderzoeken



In een gepoolde analyse van de drie klinische hoofdonderzoeken werden geen verschillen in werkzaamheid (gemeten als een responderpercentage van 50 %) waargenomen binnen het dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag wanneer brivaracetam wordt gecombineerd met inducerende of

niet-inducerende anti-epileptica. In klinische onderzoeken werd 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) en 4,0 % (10/249) van de patiënten behandeld met respectievelijk brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag aanvalsvrij tijdens de 12 weken durende behandelingsperiode in vergelijking met 0,5 % (2/418) van de patiënten behandeld met placebo.

Er werd een verbetering waargenomen in de mediane procentuele vermindering van de aanvalsfrequentie per 28 dagen bij patiënten met aanvallen van het type IC (secundaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen) bij baseline die werden behandeld met brivaracetam. Hierbij gaat het om 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) en 82,1 % (n=75) bij de patiënten met respectievelijk brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag in vergelijking met 33,3 % (n=115) met de placebo.

De werkzaamheid van brivaracetam bij monotherapie is niet vastgesteld. Brivaracetam wordt niet aanbevolen voor gebruik bij monotherapie.

Behandeling met levetiracetam

In twee gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken werd levetiracetam gelijktijdig toegediend als anti-epilepticum bij ongeveer 20 % van de patiënten. Hoewel het aantal proefpersonen beperkt is, werd er bij patiënten die tegelijkertijd levetiracetam gebruikten, geen voordeel waargenomen van de behandeling met brivaracetam versus placebo, wat kan wijzen op concurrentie om de bindingsplaats van SV2A. Er werden geen bijkomende problemen met de veiligheid of de verdraagbaarheid waargenomen.

In een derde onderzoek toonde een vooraf gespecificeerde analyse werkzaamheid aan voor 100 mg/dag en 200 mg/dag ten opzichte van de placebo bij patiënten met eerdere blootstelling aan levetiracetam. De lagere werkzaamheid bij deze patiënten in vergelijking met de patiënten die niet eerder behandeld werden met levetiracetam, was waarschijnlijk te wijten aan het hogere aantal vooraf gebruikte anti-epileptica en een hogere aanvalsfrequentie bij baseline.

Ouderen (65 jaar en ouder)

De drie dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische hoofdonderzoeken includeerden 38 oudere patiënten in de leeftijd tussen 65 en 80 jaar. Hoewel de gegevens beperkt zijn, was de werkzaamheid vergelijkbaar met die bij jongere proefpersonen.

Open-label extensieonderzoeken

In alle onderzoeken werd 81,7 % van de patiënten die de gerandomiseerde onderzoeken afrondden, geïncludeerd in de langdurige open-label extensieonderzoeken. Vanaf de inclusie in de gerandomiseerde onderzoeken was 5,3 % van de proefpersonen die gedurende 6 maanden (n=1500) aan brivaracetam werden blootgesteld, aanvalsvrij in vergelijking met 4,6 % en 3,7 % van de proefpersonen die gedurende respectievelijk 12 maanden (n=1188) en 24 maanden (n=847) werden blootgesteld. Omdat echter een groot deel van de proefpersonen (26 %) zich terugtrok uit de open-label onderzoeken door een gebrek aan werkzaamheid, kan er zich een selectiebias hebben voorgedaan, aangezien de proefpersonen die in het onderzoek bleven een betere respons vertoonden dan de proefpersonen die voortijdig stopten.

Bij patiënten die in de open-label extensieonderzoeken gedurende maximaal 8 jaar werden gevolgd, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met wat werd waargenomen in de placebogecontroleerde klinische kortetermijnonderzoeken.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 2 jaar en ouder hebben partiële aanvallen een vergelijkbare pathofysiologie als bij adolescenten en volwassenen. Ervaring met epilepsiegeneesmiddelen suggereert dat de resultaten van werkzaamheidsonderzoeken uitgevoerd bij volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen van 2 jaar, op voorwaarde dat de pediatriese dosisaanpassingen vastgesteld zijn en veiligheid aangetoond is (zie rubrieken 5.2 en 4.8). Doses bij patiënten vanaf 2 jaar werden vastgesteld door op lichaamsgewicht gebaseerde dosisaanpassingen die vastgesteld werden om vergelijkbare

plasmaconcentraties te bereiken als die waargenomen bij volwassenen die werkzame doses namen (rubriek 5.2).

Een langlopend, ongecontroleerd, open-label veiligheidsonderzoek omvatte kinderen (vanaf 1 maand oud tot jonger dan 16 jaar) die verder behandeld werden na voltooiing van het PK-onderzoek (zie rubriek 5.2), kinderen bij wie de behandeling werd voortgezet na voltooiing van het IV-veiligheidsonderzoek (intraveneus) en kinderen die direct werden ingeschreven in het veiligheidsonderzoek. Kinderen die direct werden ingeschreven kregen een startdosis brivaracetam van 1 mg/kg/dag en afhankelijk van respons en verdraagbaarheid werd de dosis verhoogd naar maximaal 5 mg/kg/dag door de dosis met wekelijkse intervallen te verdubbelen. Geen van de kinderen kreeg een dosis van meer dan 200 mg/dag. Voor kinderen met een gewicht van 50 kg of meer was de startdosis brivaracetam 50 mg/dag en afhankelijk van respons en verdraagbaarheid werd de dosis verhoogd tot maximaal 200 mg/dag met wekelijkse verhogingen van 50 mg/dag.

In de samengevoegde open-label veiligheids- en PK-onderzoeken bij adjuvante therapie hebben 186 kinderen met POS in de leeftijdsgroep van 1 maand < 16 jaar brivaracetam ontvangen, van wie er 149 zijn behandeld gedurende ≥ 3 maanden, 138 gedurende ≥ 6 maanden, 123 gedurende ≥ 12 maanden, 107 gedurende ≥ 24 maanden en 90 gedurende ≥ 36 maanden.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met brivaracetam in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met epilepsie met partiële aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Brivaracetam filmomhulde tabletten, drank en oplossing voor intraveneuze injectie vertonen dezelfde AUC, hoewel de maximale plasmaconcentratie licht verhoogd is na intraveneuze toediening. Brivaracetam vertoont lineaire en tijdsafhankelijke farmacokinetica met lage intra- en inter-patiëntvariabiliteit, en wordt gekenmerkt door volledige absorptie, zeer lage eiwitbinding, uitscheiding via de nieren na uitgebreide biotransformatie, en farmacologisch inactieve metabolieten.

Absorptie

Brivaracetam wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening en de absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100 %. De mediane t_{\max} voor tabletten ingenomen zonder voedsel is 1 uur (t_{\max} -bereik is 0,25 tot 3 uur).

Gelijktijdige toediening met een vetrijke maaltijd vertraagde de absorptiesnelheid (mediane t_{\max} 3 uur) en verminderde de maximale plasmaconcentratie (37 % lager) van brivaracetam, maar de mate van absorptie bleef onveranderd.

Distributie

Brivaracetam heeft een lage binding (≤ 20 %) met plasma-eiwitten. Het distributievolume is 0,5 l/kg, een waarde die deze van het totale lichaamswater benadert.

Door zijn lipofiliciteit (log P) heeft brivaracetam een hoge celpermeabiliteit.

Biotransformatie

Brivaracetam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door hydrolyse van de amidecomponent om het overeenstemmende carboxylzuur te vormen (ongeveer 60 % van de eliminatie), en secundair door hydroxylatie op de propyl-zijketen (ongeveer 30 % van de eliminatie). De hydrolyse van de amidegroep die tot de carboxylzuurmetaboliet leidt (34 % van de dosis in urine), wordt ondersteund door hepatische en extrahepatische amidase. *In vitro* wordt de hydroxylatie van brivaracetam hoofdzakelijk gemedieerd door CYP2C19. Beide metabolieten worden verder gemetaboliseerd en vormen een gemeenschappelijk gehydroxyleerd zuur dat hoofdzakelijk gevormd wordt door hydroxylatie van de propyl-zijketen op de carboxylzuurmetaboliet (hoofdzakelijk door CYP2C9). *In*

vivo bij menselijke proefpersonen met mutaties die leiden tot ineffectiviteit van CYP2C19, wordt de productie van de hydroxymetabool 10-voudig verlaagd terwijl brivaracetam zelf verhoogd wordt met 22 % of 42 % bij personen bij wie een van de allelen of beide allelen gemuteerd zijn. De drie metabolieten zijn niet farmacologisch actief.

Eliminatie

Brivaracetam wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via het metabolisme en door uitscheiding in de urine. Meer dan 95 % van de dosis, inclusief metabolieten, wordt in de urine uitgescheiden binnen 72 uur na inname. Minder dan 1 % van de dosis wordt uitgescheiden in de feces en minder dan 10 % van brivaracetam wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De terminale plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 9 uur. De totale plasmaklaring bij patiënten werd op 3,6 l/uur geschat.

Lineariteit

De farmacokinetiek is dosisproportioneel van 10 tot ten minste 600 mg.

Interacties met geneesmiddelen

Brivaracetam wordt geklaard via verschillende routes waaronder renale excretie, niet-CYP-gemedieerde hydrolyse en CYP-gemedieerde oxidaties. *In vitro* is brivaracetam geen substraat van menselijk P-glycoproteïne (P-gp) en multigeneesmiddel-resistentie-eiwitten (MRP) 1 en 2 en waarschijnlijk geen organisch aniontransportpolypeptide 1B1 (OATP1B1) en OATP1B3. *In-vitro*-assays toonden aan dat de dispositie van brivaracetam normaal gezien niet aanzienlijk wordt beïnvloed door CYP-remmers (bv. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4).

In vitro had brivaracetam geen remmend effect op CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 of de transporteiwitten P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 en OCT1 bij klinisch relevante concentraties. *In vitro* induceerde brivaracetam CYP1A2 niet.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

In een onderzoek bij oudere proefpersonen (van 65 tot 79 jaar oud; met een creatinineklaring van 53 tot 98 ml/min/1,73 m²) die brivaracetam 400 mg/dag kregen in twee toedieningen per dag, was de plasmahalfwaardetijd van brivaracetam 7,9 uur en 9,3 uur bij respectievelijk de groep van 65 tot 75 en de groep > 75 jaar. De plasmaklaring bij steady-state van brivaracetam was vergelijkbaar (0,76 ml/min/kg) met die bij jonge mannelijke gezonde proefpersonen (0,83 ml/min/kg). (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Een onderzoek bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² die geen dialyse nodig hadden) bracht aan het licht dat de plasma-AUC van brivaracetam matig verhoogd was (+21 %) ten opzichte van de gezonde controlepatiënten, terwijl de AUC van de zuur-, hydroxy- en hydroxyzuurmetabolieten respectievelijk 3-, 4-, en 21-voudig verhoogd waren. De renale klaring van deze niet-actieve metabolieten was 10-voudig verlaagd. De hydroxyzuurmetabool bracht geen veiligheidsproblemen aan het licht in niet-klinische onderzoeken. Brivaracetam werd niet onderzocht bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met levercirrose (Child-Pugh-klasse A, B, en C) toonde vergelijkbare verhogingen aan in de blootstelling aan brivaracetam ongeacht de ernst van de ziekte (50 %, 57 % en 59 %), in vergelijking met gezonde controlepatiënten. (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

Er werd een daling van 40 % in de plasmaconcentratie bij steady-state geraamd bij een lichaamsgewicht van 46 kg tot 115 kg. Dit wordt echter niet als een klinisch relevant verschil beschouwd.

Geslacht

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van brivaracetam wat betreft het geslacht.

Ras

De farmacokinetiek van brivaracetam werd niet significant beïnvloed door het ras (Kaukasisch, Aziatisch) in een farmacokinetische populatiemodellering van epilepsiepatiënten. Het aantal patiënten met een andere etnische achtergrond was beperkt.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De EC₅₀ (brivaracetam plasmaconcentratie overeenkomstig 50 % van het maximale effect) werd geschat op 0,57 mg/l. Deze plasmaconcentratie ligt iets boven de mediane blootstelling die wordt bereikt na doses brivaracetam van 50 mg/dag. Verdere vermindering van de aanvalsfrequentie wordt verkregen door de dosis te verhogen tot 100 mg/dag en bereikt een plateau bij 200 mg/dag.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetisch onderzoek met een evaluatieperiode van 3 weken en wekelijkse vaste 3-staps optitratie met brivaracetam-drink, werden 99 proefpersonen in de leeftijd van 1 maand tot < 16 jaar geëvalueerd. Brivaracetam werd toegediend in wekelijks hoger wordende doses van ongeveer 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag en 4 mg/kg/dag. Alle doses werden aangepast aan het lichaamsgewicht en overschreden de maximale doses van 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag niet. Aan het eind van de evaluatieperiode kwamen de proefpersonen mogelijk in aanmerking voor deelname aan een langlopend opvolgingsonderzoek waarbij ze verder gingen met hun laatst ontvangen dosis (zie rubriek 4.8). De plasmaconcentraties bleken dosisproportioneel in alle leeftijdsgroepen. Farmacokinetische populatiemodellering werd uitgevoerd op basis van de zeer beperkte plasmaconcentratiegegevens die werden verzameld in het PK-onderzoek van 3 weken en het nog lopende follow-uponderzoek voor de lange termijn. 232 pediatrische patiënten met epilepsie, in de leeftijd van 2 maanden tot 17 jaar, werden opgenomen in de analyse. Uit de analyse bleek dat doses van 5,0 (lichaamsgewicht 10-20 kg) en 4,0 mg/kg/dag (lichaamsgewicht 20-50 kg) dezelfde gemiddelde plasmaconcentratie bij steady-state opleverde als bij volwassenen die 200 mg per dag kregen. De geschatte plasmaklaring was 0,96 l/u, 1,61 l/u, 2,18 l/u en 3,19 l/u voor kinderen die respectievelijk 10 kg, 20 kg, 30 kg en 50 kg wogen. Ter vergelijking werd de plasmaklaring bij volwassenen geschat op 3,58 l/u (70 kg lichaamsgewicht). Momenteel zijn er geen klinische gegevens beschikbaar over neonaten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In farmacologische veiligheidsonderzoeken waren de voornaamste effecten gerelateerd aan het CZS (voornamelijk voorbijgaande depressie van het CZS en verminderde spontane locomotorische activiteit) waargenomen in veelvouden (meer dan 50-voudig) van de farmacologisch actieve dosis brivaracetam van 2 mg/kg. De leer- en geheugenfunctie werden niet beïnvloed.

Bevindingen die niet in klinische onderzoeken werden waargenomen, maar wel in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden met een blootstelling gelijkaardig aan de klinische plasma-AUC, waren hepatotoxische effecten (voornamelijk porfyrie). Toxicologische gegevens verzameld over brivaracetam en over een structureel gerelateerde verbinding wijzen er echter op dat de leververanderingen bij honden ontstonden via mechanismen die niet relevant zijn voor de mens. Er werden geen negatieve leververanderingen waargenomen bij ratten en apen na chronische toediening van brivaracetam met een blootstelling die 5 en 42 keer hoger ligt dan de klinische AUC-blootstelling. Bij apen werden CZS-verschijnselen (prostratie, evenwichtsverlies, stuntelige bewegingen)

waargenomen bij 64 keer de klinische C_{max} . Deze effecten werden minder zichtbaar na verloop van tijd.

Onderzoeken naar genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit uitgewezen. Onderzoeken naar carcinogeniciteit duiden niet op enig oncogeen potentieel bij ratten. Daarbij werden verhogingen van de incidentie van hepatocellulaire tumoren bij mannelijke muizen beschouwd als het resultaat van een niet-genotoxisch werkingsmechanisme verbonden aan een fenobarbiton-achtige leverenzyminductie, wat een bekend specifiek verschijnsel is bij knaagdieren.

Brivaracetam tastte de vruchtbaarheid bij mannetjes- of vrouwtjesdieren niet aan en vertoonde geen teratogeen potentieel bij ratten of konijnen. Embryotoxiciteit werd waargenomen bij konijnen met een maternale toxische dosis brivaracetam met een blootstellingsniveau van 8 keer de klinische AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering. Bij ratten werd aangetoond dat brivaracetam de placenta gemakkelijk passeert en wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten met concentraties gelijkaardig aan maternale plasmaspiegels.

Er werd met brivaracetam bij ratten geen enkel verslavingspotentieel vastgesteld.

Onderzoek bij jonge dieren

Bij jonge ratten aan blootstellingsniveaus van 6 tot 15 keer de klinische AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering veroorzaakte brivaracetam negatieve effecten op de ontwikkeling (d.w.z. mortaliteit, klinische verschijnselen, lager gewicht en lager hersengewicht). Er waren geen bijwerkingen met een invloed op de werking van het CZS of op het neuropathologisch en histopathologisch onderzoek van de hersenen. Bij jonge honden waren de door brivaracetam geïnduceerde veranderingen bij het blootstellingsniveau van 6 keer de klinische AUC vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij volwassen dieren. Voor geen van de standaard eindpunten van ontwikkeling of maturatie werden er bijwerkingen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Watervrij citroenzuur (voor pH-bijstelling)
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Carmellose-natrium
Sucralose
Vloeibaar sorbitol (E420)
Glycerol (E422)
Frambozensmaakstof (propyleenglycol (E1520) 90 % - 98 %)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.
Na de eerste opening: 8 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige, glazen fles (type III) van 300 ml met een witte kindveilige sluiting (polypropyleen) in een doos met daarin ook een 5 ml- (blauwe gradatietekens) en 10 ml-doseerspuit (zwarte gradatietekens) voor orale toediening met maatverdeling (polypropyleen, polyethyleen) en een adapter voor de spuit (polyethyleen).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel, puur of verdund, of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/021

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 9 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg brivaracetam

Elke 5 ml-injectieflacon bevat 50 mg brivaracetam

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 3,8 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie)

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Briviact is geïndiceerd als adjuvante therapie voor de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Brivaracetam oplossing voor injectie/infusie is een alternatieve toedieningswijze voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet haalbaar is. Er is geen ervaring met tweemaaldaagse intraveneuze toediening van brivaracetam voor een periode langer dan 4 dagen.

De aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar oud is samengevat in de volgende tabel. De dosis moet toegediend worden in twee gelijke doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

Aanbevolen startdosis	Aanbevolen onderhoudsdosis	Therapeutisch dosisbereik*
Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen		
50 mg/dag (of 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50-200 mg/dag
Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg		
1 mg/kg/dag (tot 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1-4 mg/kg/dag
Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg		
1 mg/kg/dag (tot 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1-5 mg/kg/dag

* Op basis van de respons van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen het effectieve dosisbereik.

** Op basis van de inschatting aan de behoefte voor aanvalscontrole door de arts

Volwassenen

De behandeling met brivaracetam kan opgestart worden via intraveneuze of orale toediening. Als er overgeschakeld wordt van een orale naar een intraveneuze toediening of omgekeerd, moet de totale dagelijkse dosis en de frequentie van de toediening hetzelfde blijven.

De aanbevolen startdosis is 50 mg/dag of 100 mg/dag en wordt beoordeeld door de arts die de afweging maakt tussen de vereiste vermindering van het aantal aanvallen versus de mogelijke bijwerkingen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt en de verdraagbaarheid, kan de dosis worden aangepast in het effectieve dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer

De aanbevolen startdosis is 50 mg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met 100 mg/dag op basis van de inschatting van de behoefte voor aanvalscntrole door de arts. De aanbevolen onderhoudsdosis is 100 mg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg

De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met doses tot 2 mg/kg/dag op basis van de inschatting door de arts van de behoefte voor aanvalscntrole. De aanbevolen onderhoudsdosis is 2 mg/kg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 1 mg/kg/dag tot 4 mg/kg/dag.

Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan ook opgestart worden met doses tot 2,5 mg/kg/dag op basis van de inschatting aan de behoefte voor aanvalscntrole door de arts. De aanbevolen onderhoudsdosis is 2,5 mg/kg/dag. Op basis van de respons van individuele patiënten kan de dosis aangepast worden binnen het effectieve dosisbereik van 1 mg/kg/dag tot 5 mg/kg/dag.

Vergeten doses

Indien patiënten één of meer doses vergeten, wordt aanbevolen om zodra zij zich dit herinneren een enkele dosis in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip 's morgens of 's avonds in te nemen. Zo kan worden voorkomen dat de plasmaspiegel van brivaracetam onder het niveau van werkzaamheid valt en kunnen doorbraakaanvallen worden voorkomen.

Stopzetting

Voor patiënten vanaf 16 jaar: bij stopzetting van brivaracetam wordt aanbevolen de dosis geleidelijk wekelijks met 50 mg/dag te verlagen. Voor patiënten jonger dan 16 jaar: bij stopzetting van brivaracetam wordt aanbevolen de dosis wekelijks geleidelijk met maximaal een halve dosis te verlagen tot een dosis van 1 mg/kg/dag (voor patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg) of 50 mg/dag (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 50 kg of hoger) wordt bereikt.

Na 1 week behandeling met 50 mg/dag, wordt een laatste week met de dosis van 20 mg/dag aanbevolen.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

De klinische ervaring bij patiënten \geq 65 jaar is beperkt.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, wordt brivaracetam niet aanbevolen bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan.

Op basis van gegevens over volwassenen is er geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Bij volwassen patiënten met een chronische leverziekte was de blootstelling aan brivaracetam verhoogd. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis worden de volgende aangepaste doses, toegediend in 2 gelijke doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur, aanbevolen voor alle stadia van de leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met een leverfunctiestoornis.

Leeftijd en lichaamsgewicht	Aanbevolen startdosis	Aanbevolen maximale dagelijkse dosis
Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen	50 mg/dag	150 mg/dag
Adolescenten en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

De werkzaamheid van brivaracetam bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar is nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

- Intraveneuze bolusinjectie: brivaracetam kan toegediend worden als een intraveneuze bolusinjectie zonder verdunning.
- Intraveneus infuus: brivaracetam kan verdund worden met een compatibel verdunningsmiddel en toegediend als een intraveneus infuus van 15 minuten (zie rubriek 6.6). Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Brivaracetam toegediend als bolusinjectie of intraveneus infuus is niet onderzocht bij acute aandoeningen, bijv. status epilepticus, en wordt daarom niet aanbevolen voor dergelijke aandoeningen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidonderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoordgedachten en -gedrag

Zelfmoordgedachten en -gedrag werden gemeld bij patiënten behandeld met anti-epileptica (*anti-epileptic drugs*, AED's), waaronder brivaracetam, bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar AED's heeft ook een klein verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is onbekend en de beschikbare gegevens sluiten de kans op een verhoogd risico voor brivaracetam niet uit.

Patiënten moeten gemonitord worden op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en een gepaste behandeling moet worden overwogen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen indien er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag optreden. Zie ook rubriek 4.8, pediatrische gegevens.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van brivaracetam bij patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis. Dosisaanpassingen worden aanbevolen voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Ernstige cutane bijwerkingen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met brivaracetam. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd te worden op huidreacties. Als tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reactie, moet direct gestopt worden met brivaracetam en een alternatieve behandeling overwogen worden.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 19,1 mg natrium per flacon, overeenkomend met 1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Officieel onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige behandeling met levetiracetam

Hoewel beperkt in aantal, werd er in de klinische onderzoeken geen voordeel van de behandeling met brivaracetam versus placebo waargenomen bij patiënten die gelijktijdig levetiracetam toegediend kregen. Er werden geen bijkomende veiligheids- of verdraagbaarheidsproblemen waargenomen (zie rubriek 5.1).

Interactie met alcohol

In een farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek bij gezonde proefpersonen naar interacties tussen een enkelvoudige dosis van 200 mg brivaracetam en ethanol 0.6 g/l als continu infuus, werd geen farmacokinetische interactie waargenomen, maar brivaracetam verdubbelde ongeveer het effect van alcohol op het psychomotorisch functioneren, het aandachtsvermogen en het geheugen. Inname van brivaracetam met alcohol wordt niet aanbevolen.

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van brivaracetam

In-vitro-gegevens duiden erop dat brivaracetam een laag interactiepotentieel heeft. De belangrijkste afbraakroute van brivaracetam is via CYP-onafhankelijke hydrolyse. Een tweede afbraakroute gaat via hydroxylatie gemedieerd door CYP2C19 (zie rubriek 5.2).

De plasmaconcentraties van brivaracetam kunnen toenemen wanneer het samen met sterke remmers van CYP2C19 (bijv. fluconazol, fluvoxamine) wordt toegediend, maar verondersteld wordt dat het risico op een klinisch relevante CYP2C19-gemedieerde interactie laag is. Beperkte klinische gegevens zijn beschikbaar die erop wijzen dat gelijktijdige toediening van cannabidiol de plasmablootstelling van brivaracetam kan verhogen, mogelijk door CYP2C19-remming. Het klinische belang hiervan is echter niet zeker.

Rifampicine

Bij gezonde proefpersonen zorgde de gelijktijdige toediening met de sterke enzyminductor rifampicine (600 mg/dag gedurende 5 dagen) voor een daling van 45 % van het gebied onder de

plasmaconcentratiecurve (AUC) van brivaracetam. Voorschrijvende artsen moeten overwegen de dosis brivaracetam aan te passen bij patiënten die een behandeling met rifampicine starten of stoppen.

Sterke enzyminducerende anti-epileptica

De plasmaconcentraties van brivaracetam worden verlaagd wanneer het samen met sterke enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) wordt toegediend, maar er is geen dosisaanpassing vereist (zie tabel 1).

Andere enzyminductoren

Andere sterke enzyminductoren (zoals sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) zouden de systemische blootstelling aan brivaracetam ook kunnen verminderen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het starten of stopzetten van een behandeling met sint-janskruid.

Effecten van brivaracetam op andere geneesmiddelen

Brivaracetam toegediend in doses van 50 of 150 mg/dag had geen invloed op de AUC van midazolam (gemetaboliseerd door CYP3A4). Verondersteld wordt dat het risico op klinisch relevante CYP3A4-interacties laag is.

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat brivaracetam weinig of geen remming van CYP450-isovormen vertoont, behalve voor CYP2C19. Brivaracetam kan zorgen voor een stijging van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 (bijv. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Bij *in-vitro*-testen induceerde brivaracetam geen CYP1A1/2, maar induceerde CYP3A4 en CYP2B6. *In vivo* werd geen CYP3A4-inductie vastgesteld (zie midazolam hierboven). CYP2B6-inductie werd niet *in vivo* onderzocht en brivaracetam kan zorgen voor een daling van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2B6 (bijv. efavirenz). In *in-vitro*-interactieonderzoeken naar de potentiële remmende effecten op transporteiwitten, werd geconcludeerd dat er geen klinisch relevante effecten waren, behalve voor OAT3. *In vitro* heeft brivaracetam een remmend effect op OAT3 met een halve maximale remmingsconcentratie van 42 keer de C_{\max} bij de hoogste klinische dosis. Brivaracetam 200 mg/dag kan zorgen voor een stijging van de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die getransporteerd worden door OAT3.

Anti-epileptica

Mogelijke interacties tussen brivaracetam (50 mg/dag tot 200 mg/dag) en andere anti-epileptica werden onderzocht in een gepoolde analyse van geneesmiddelplasmaconcentraties uit alle fase 2/3-onderzoeken in een farmacokinetische populatieanalyse van placebogecontroleerde klinische fase 2/3-onderzoeken en in specifieke onderzoeken naar geneesmiddelinteracties (voor de volgende AED's: carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne en topiramaat). Het effect van de interacties op de plasmaconcentratie is samengevat in tabel 1 (een stijging wordt weergegeven als “↑” en een daling als “↓”, het gebied onder de plasmaconcentratie-versus-tijd-curve als “AUC” en de maximale waargenomen concentratie als C_{\max}).

Tabel 1: Farmacokinetische interacties tussen brivaracetam en andere anti-epileptica

Het gelijktijdig toegediende anti-epilepticum	Invloed van het anti-epilepticum op de plasmaconcentratie van brivaracetam	Invloed van brivaracetam op de plasmaconcentratie van het anti-epilepticum
Carbamazepine	AUC 29 % ↓ C_{\max} 13 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Carbamazepine - Geen Carbamazepine-epoxide ↑ (zie onder) Geen dosisaanpassing vereist.
Clobazam	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Clonazepam	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Lacosamide	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Lamotrigine	Geen	Geen
Levetiracetam	Geen	Geen
Oxcarbazepine	Geen	Geen (monohydroxyderivaat,

		MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Geen
Fenytoïne	AUC 21 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Geen ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabaline	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Topiramaat	Geen	Geen
Valproïnezuur	Geen	Geen
Zonisamide	Geen gegevens beschikbaar	Geen

^a gebaseerd op een onderzoek met de toediening van een suprathérapeutische dosis van brivaracetam 400 mg/dag.

Carbamazepine

Brivaracetam is een matige omkeerbare remmer van epoxide-hydrolase, wat leidt tot een verhoogde concentratie van carbamazepine-epoxide, een actieve metaboliet van carbamazepine. In gecontroleerde klinische onderzoeken stegen de plasmaconcentraties van carbamazepine-epoxide met gemiddeld 37 %, 62 % en 98 % met weinig variabiliteit bij doses brivaracetam van respectievelijk 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag. Er werden geen veiligheidsrisico's waargenomen. Brivaracetam en valproaat hadden geen bijkomend effect op de AUC van carbamazepine-epoxide.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van brivaracetam (100 mg/dag) met een oraal anticonceptiemiddel dat ethinylestradiol (0,03 mg) en levonorgestrel (0,15 mg) bevat, had geen invloed op de farmacokinetiek van deze beide stoffen. Wanneer brivaracetam in een dosis van 400 mg/dag (tweemaal de aanbevolen maximale dagelijkse dosis) samen met een oraal anticonceptiemiddel werd toegediend dat ethinylestradiol (0,03 mg) en levonorgestrel (0,15 mg) bevat, werd een daling in de AUC's van oestrogeen en progestageen waargenomen van respectievelijk 27 % en 23 %, zonder invloed op de onderdrukking van de ovulatie. Er was over het algemeen geen verandering in de concentratie-tijdprofielen van de endogene markers estradiol, progesteron, luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en geslachtshormoon-bindend globuline (*sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Artsen moeten gezinsplanning en anticonceptie bespreken met vruchtbare vrouwen die brivaracetam gebruiken (zie Zwangerschap).

Indien een vrouw zwanger wenst te worden, moet het gebruik van brivaracetam opnieuw zorgvuldig worden geëvalueerd.

Zwangerschap

Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Voor alle anti-epileptica werd aangetoond dat bij nakomelingen van behandelde vrouwen met epilepsie, de prevalentie van misvormingen twee- tot driemaal groter is dan het percentage van ongeveer 3 % bij de algemene populatie. Bij de behandelde populatie werd een toename in misvormingen waargenomen bij polytherapie; de mate waarin de behandeling en/of de onderliggende aandoening verantwoordelijk is, werd echter niet opgehelderd. Stopzetting van anti-epileptische behandelingen kan leiden tot exacerbatie van de ziekte, wat schadelijk kan zijn voor de moeder en de foetus.

Risico gerelateerd aan brivaracetam

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van brivaracetam bij zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens over de overdracht via de placenta bij de mens, maar bij ratten werd aangetoond

dat brivaracetam de placenta gemakkelijk passeert (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op enig teratogeen potentieel van brivaracetam (zie rubriek 5.3).

In klinische onderzoeken werd brivaracetam gebruikt als adjuvante behandeling en wanneer het samen met carbamazepine werd gebruikt, induceerde het een dosisgerelateerde concentratieverhoging van de actieve metaboliet, carbamazepine-epoxide (zie rubriek 4.5). Er zijn onvoldoende gegevens om de klinische significantie van dit effect bij zwangerschap te bepalen.

Uit voorzorg mag brivaracetam niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met brivaracetam noodzakelijk maakt, d.w.z. indien het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Brivaracetam wordt in de menselijke moedermelk uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met brivaracetam moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van het geneesmiddel voor de vrouw in overweging moet worden genomen. Wanneer brivaracetam gelijktijdig toegediend wordt met carbamazepine, kan de hoeveelheid carbamazepine-epoxide die in de moedermelk wordt uitgescheiden, toenemen. Er zijn onvoldoende gegevens om de klinische significantie hiervan te bepalen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van brivaracetam op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Bij ratten had brivaracetam geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brivaracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Wegens mogelijke verschillen in individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten slaperigheid, duizeligheid en andere symptomen van het centraal zenuwstelsel (CZS) ondervinden. Patiënten moet worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen en geen andere mogelijk gevaarlijke machines te bedienen tot ze vertrouwd zijn met de effecten van brivaracetam op hun vermogen om deze activiteiten uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen (> 10 %) tijdens behandeling met brivaracetam waren slaperigheid (14,3 %) en duizeligheid (11,0 %). De ernst hiervan was doorgaans licht tot matig. Slaperigheid en vermoeidheid werden met een hogere incidentie gemeld bij hogere doses.

Het percentage stopzetting door bijwerkingen was 3,5 %, 3,4 % en 4,0 % voor patiënten gerandomiseerd naar brivaracetam in doses van respectievelijk 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag en 1,7 % voor patiënten gerandomiseerd naar de placebo. De bijwerkingen die het vaakst tot stopzetting van de behandeling met brivaracetam leidden, waren duizeligheid (0,8 %) en convulsie (0,8 %).

Bijwerkingen gerangschikt in tabelvorm

In onderstaande tabel staan bijwerkingen die geïdentificeerd werden op basis van een evaluatie van de drie placebogecontroleerde onderzoeken met vaste dosis in de veiligheidsdatabank bij proefpersonen ≥ 16 jaar en uit postmarketingervaring, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Influenza
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Type I hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Afgenomen eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, angst, slapeloosheid, prikkelbaarheid
	Soms	Zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, agressie, agitatie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, slaperigheid
	Vaak	Convulsie, vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Infecties van de bovenste luchtwegen, hoest
Maag- darmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Syndroom van Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid

⁽¹⁾ Bijwerkingen gemeld in postmarketingervaring.

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Neutropenie werd gemeld bij 0,5 % (6/1.099) van de patiënten in behandeling met brivaracetam en bij 0 % (0/459) van de placebopatiënten. Bij vier van deze proefpersonen was het aantal neutrofielen bij baseline verlaagd en werd er een verdere daling in het aantal neutrofielen vastgesteld na de start van de behandeling met brivaracetam. Geen van de 6 gevallen van neutropenie was ernstig, er was geen speciale behandeling nodig; deze gevallen leidden niet tot stopzetting van de behandeling met brivaracetam; geen van hen had gerelateerde infecties.

Zelfmoordgedachten werden gemeld bij 0,3 % (3/1.099) van de patiënten in behandeling met brivaracetam en bij 0,7 % (3/459) bij de placebopatiënten. In klinische kortetermijnonderzoeken met brivaracetam bij epilepsiepatiënten waren er geen gevallen van zelfmoord en zelfmoordpogingen, maar beide werden gerapporteerd in open-label extensieonderzoeken (zie rubriek 4.4).

Reacties die op directe (type I) hypersensitiviteit wijzen, werden tijdens de klinische ontwikkeling bij een klein aantal patiënten in behandeling met brivaracetam (9/3022) gemeld.

De bijwerkingen die waargenomen werden bij intraveneuze toediening, leken over het algemeen overeen te komen met die bij orale toediening. Intraveneuze toediening ging gepaard met pijn op de plaats van het infuus bij 2,8 % van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van brivaracetam waargenomen bij kinderen vanaf 1 maand oud, kwam overeen met het veiligheidsprofiel waargenomen bij volwassenen. In de open-label-, ongecontroleerde, langlopende onderzoeken werden suïcidale gedachten gemeld bij 4,7 % van de pediatrische patiënten (beoordeeld vanaf 6 jaar, vaker bij adolescenten), ten opzichte van 2,4 % bij volwassenen.

Gedragstoornissen werden gemeld bij 24,8 % van de pediatrische patiënten, ten opzichte van 15,1 % bij volwassenen. Het merendeel van de bijwerkingen was van lichte of matige intensiteit, niet ernstig en leidde niet tot stopzetting van het onderzoeksmiddel. Een extra bijwerking gemeld bij kinderen was psychomotorische hyperactiviteit (4,7 %).

Er werd geen specifiek patroon van bijwerkingen (*adverse events*; AE's) geconstateerd bij kinderen van 1 maand tot < 4 jaar oud, vergeleken met oudere pediatrische leeftijdsgroepen. Er werd geen significante veiligheidsinformatie geconstateerd die wijst op een hogere incidentie van een bepaalde AE in deze leeftijdsgroep. Omdat gegevens bij kinderen jonger dan 2 jaar beperkt zijn, is brivaracetam niet geïndiceerd voor deze leeftijdsgroep. Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over neonaten.

Ouderen

Van de 130 oudere proefpersonen die in het fase 2/3-ontwikkelingsprogramma van brivaracetam geïncubeerd werden (44 met epilepsie), waren er 100 in de leeftijd van 65-74 jaar en 30 in de leeftijd van 75-84 jaar. Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten blijkt vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij jongere volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering met brivaracetam bij de mens. Slaperigheid en duizeligheid werden gemeld bij een gezonde proefpersoon die een enkele dosis van 1400 mg brivaracetam innam.

De volgende bijwerkingen zijn na het in de handel brengen gemeld na een overdosis brivaracetam: misselijkheid, duizeligheid, evenwichtsstoornis, angst, vermoeidheid, prikkelbaarheid, agressie, slapeloosheid, depressie en suïcidale gedachten. De bijwerkingen na een overdosis brivaracetam kwamen in het algemeen overeen met de bekende bijwerkingen.

Behandeling van overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met brivaracetam. De behandeling van een overdosering moet algemene ondersteunende maatregelen omvatten. Omdat minder dan 10 % brivaracetam in de urine wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat hemodialyse de klaring van brivaracetam significant kan bevorderen (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX23

Werkingmechanisme

Brivaracetam vertoont een hoge en selectieve affiniteit voor het eiwit 'synaptic vesicle protein 2A' (SV2A), een transmembraan glycoproteïne dat op het presynaptisch niveau in neuronen en endocriene cellen wordt aangetroffen. Hoewel de exacte rol van dit eiwit nog moet worden verklaard, werd

aangetoond dat het de exocytose van neurotransmitters moduleert. Men neemt aan dat de binding aan SV2A het primaire mechanisme is voor de anticonvulsieve werking van brivaracetam.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van brivaracetam als adjuvante behandeling van partiële aanvallen werd vastgesteld in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met vaste dosis in meerdere centra bij proefpersonen van 16 jaar en ouder. De dagelijkse dosis brivaracetam lag in deze onderzoeken binnen het bereik van 5 tot 200 mg/dag. Alle onderzoeken hadden een baselineperiode van 8 weken, gevolgd door een behandelperiode van 12 weken zonder opwaartse titratie.

1558 patiënten kregen het onderzoeksgeneesmiddel, van wie 1099 brivaracetam. De inclusiecriteria voor de onderzoeken vereisten dat de patiënten ongecontroleerde partiële aanvallen hadden ondanks behandeling met 1 of 2 gelijktijdig toegediende anti-epileptica. De patiënten moesten ten minste 8 partiële aanvallen hebben tijdens de baselineperiode. De primaire eindpunten in de fase 3-onderzoeken waren de procentuele vermindering in de frequentie van partiële aanvallen ten opzichte van de placebo en het 50 %-responderpercentage gebaseerd op 50 % vermindering in de frequentie van partiële aanvallen ten opzichte van de baseline.

De meest gebruikte anti-epileptica op het tijdstip van inclusie in het onderzoek waren carbamazepine (40,6 %), lamotrigine (25,2 %), valproaat (20,5 %), oxcarbazepine (16,0 %), topiramaat (13,5 %), fenytoïne (10,2 %) en levetiracetam (9,8 %). De mediane aanvalsfrequentie bij de baseline was in de 3 onderzoeken 9 aanvallen per 28 dagen. De gemiddelde duur van epilepsie bij de patiënten was ongeveer 23 jaar.

De uitkomsten in verband met de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 2. Over het geheel was brivaracetam werkzaam als adjuvante behandeling voor partiële aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 16 jaar of ouder met doses tussen 50 mg/dag en 200 mg/dag.

Tabel 2: Belangrijkste uitkomsten inzake werkzaamheid voor frequentie van partiële aanvallen per 28 dagen

Onderzoek	Placebo	Brivaracetam *Statistisch significant (p-waarde)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Onderzoek N01253⁽¹⁾	n = 96	n = 101		
50 %-responderpercentage	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	22,0* (p=0,004)	~	~
Onderzoek N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 %-responderpercentage	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Onderzoek N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 %-responderpercentage	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuele vermindering ten opzichte van de placebo (%)	N.v.t.	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis onderzoeksmedicatie hebben gekregen

~ Dosis niet onderzocht

*Statistisch significant

⁽¹⁾ Ongeveer 20 % van de patiënten gebruikte gelijktijdig levetiracetam.

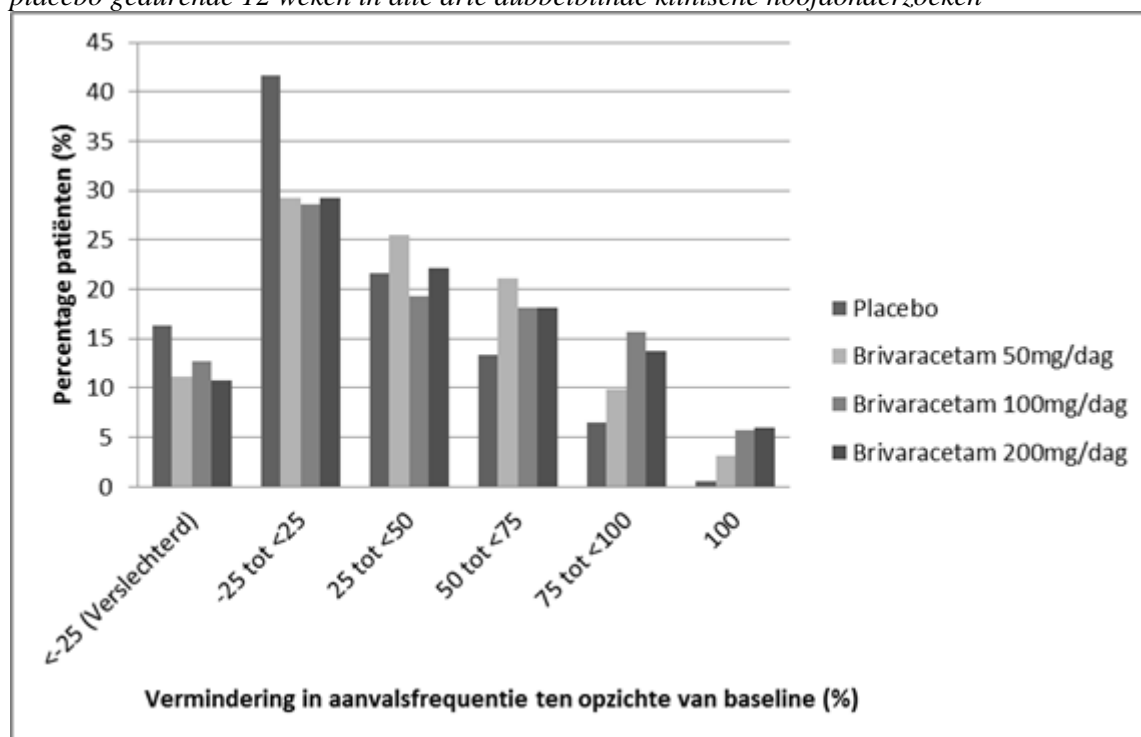
⁽²⁾ De primaire uitkomst voor N01252 bereikte geen statistische significantie gebaseerd op de sequentiële testprocedure. De dosering van 100 mg/dag was nominaal significant.

In klinische onderzoeken was de vermindering van de aanvalsfrequentie ten opzichte van de placebo groter met de dosis van 100 mg/dag dan met 50 mg/dag. Afgezien van dosisafhankelijke stijgingen in

de incidentie van slaperigheid en vermoeidheid, hadden brivaracetam 50 mg/dag en 100 mg/dag een vergelijkbaar veiligheidsprofiel ook wat betreft CZS-gerelateerde bijwerkingen en bij langdurig gebruik.

Figuur 1 toont het percentage patiënten (met uitzondering van patiënten die gelijktijdig levetiracetam kregen) per categorie van vermindering ten opzichte van de baseline in de frequentie van partiële aanvallen per 28 dagen in de 3 onderzoeken. Patiënten met meer dan 25 % toename in partiële aanvallen staan links in de categorie “verslechterd”. Patiënten met een verbetering in de procentuele vermindering van de frequentie van partiële aanvallen bij de baseline, staan in de 4 meest rechtse categorieën. De percentages patiënten met ten minste 50 % vermindering in de aanvalsfrequentie waren 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, en 37,8 % voor respectievelijk placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag, en 200 mg/dag.

Figuur 1: Het aandeel patiënten per categorie van aanvalsrespons voor brivaracetam en placebo gedurende 12 weken in alle drie dubbelblinde klinische hoofdonderzoeken



In een gepoolde analyse van de drie klinische hoofdonderzoeken werden geen verschillen in werkzaamheid (gemeten als een responderpercentage van 50 %) waargenomen binnen het dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag wanneer brivaracetam wordt gecombineerd met inducerende of niet-inducerende anti-epileptica. In klinische onderzoeken werd 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) en 4,0 % (10/249) van de patiënten behandeld met respectievelijk brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag aanvalsvrij tijdens de 12 weken durende behandelingsperiode in vergelijking met 0,5 % (2/418) van de patiënten behandeld met placebo.

Er werd een verbetering waargenomen in de mediane procentuele vermindering van de aanvalsfrequentie per 28 dagen bij patiënten met aanvallen van het type IC (secundaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen) bij baseline die werden behandeld met brivaracetam. Hierbij gaat het om 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) en 82,1 % (n=75) bij de patiënten met respectievelijk brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag in vergelijking met 33,3 % (n=115) met de placebo.

De werkzaamheid van brivaracetam bij monotherapie is niet vastgesteld. Brivaracetam wordt niet aanbevolen voor gebruik bij monotherapie.

Behandeling met levetiracetam

In twee gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken werd levetiracetam gelijktijdig toegediend als anti-epilepticum bij ongeveer 20 % van de patiënten. Hoewel het aantal proefpersonen beperkt is, werd er bij patiënten die tegelijkertijd levetiracetam gebruikten, geen voordeel waargenomen van de behandeling met brivaracetam versus placebo, wat kan wijzen op concurrentie om de bindingsplaats van SV2A. Er werden geen bijkomende problemen met de veiligheid of de verdraagbaarheid waargenomen.

In een derde onderzoek toonde een vooraf gespecificeerde analyse werkzaamheid aan voor 100 mg/dag en 200 mg/dag ten opzichte van de placebo bij patiënten met eerdere blootstelling aan levetiracetam. De lagere werkzaamheid bij deze patiënten in vergelijking met de patiënten die niet eerder behandeld werden met levetiracetam, was waarschijnlijk te wijten aan het hogere aantal vooraf gebruikte anti-epileptica en een hogere aanvalsfrequentie bij baseline.

Ouderen (65 jaar en ouder)

De drie dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische hoofdonderzoeken includeerden 38 oudere patiënten in de leeftijd tussen 65 en 80 jaar. Hoewel de gegevens beperkt zijn, was de werkzaamheid vergelijkbaar met die bij jongere proefpersonen.

Open-label extensieonderzoeken

In alle onderzoeken werd 81,7 % van de patiënten die de gerandomiseerde onderzoeken afrondden, geïnccludeerd in de langdurige open-label extensieonderzoeken. Vanaf de inclusie in de gerandomiseerde onderzoeken was 5,3 % van de proefpersonen die gedurende 6 maanden (n=1500) aan brivaracetam werden blootgesteld, aanvalsvrij in vergelijking met 4,6 % en 3,7 % van de proefpersonen die gedurende respectievelijk 12 maanden (n=1188) en 24 maanden (n=847) werden blootgesteld. Omdat echter een groot deel van de proefpersonen (26 %) zich terugtrok uit de open-label onderzoeken door een gebrek aan werkzaamheid, kan er zich een selectiebias hebben voorgedaan, aangezien de proefpersonen die in het onderzoek bleven een betere respons vertoonden dan de proefpersonen die voortijdig stopten.

Bij patiënten die in de open-label extensieonderzoeken gedurende maximaal 8 jaar werden gevolgd, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met wat werd waargenomen in de placebogecontroleerde klinische kortetermijnonderzoeken.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 2 jaar en ouder hebben partiële aanvallen een vergelijkbare pathofysiologie als bij adolescenten en volwassenen. Ervaring met epilepsiegeneesmiddelen suggereert dat de resultaten van werkzaamheidsonderzoeken uitgevoerd bij volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen vanaf 2 jaar, op voorwaarde dat de pediatriese dosisaanpassingen vastgesteld zijn en de veiligheid aangetoond is (zie rubrieken 5.2 en 4.8). De doses bij patiënten vanaf 2 jaar werden vastgesteld door op lichaamsgewicht gebaseerde dosisaanpassingen die vastgesteld werden om vergelijkbare plasmaconcentraties te bereiken als die waargenomen bij volwassenen die werkzame doses namen (rubriek 5.2).

Een langlopend, ongecontroleerd, open-label veiligheidsonderzoek omvatte kinderen (vanaf 1 maand oud tot jonger dan 16 jaar) die verder behandeld werden na voltooiing van het PK-onderzoek (zie rubriek 5.2), kinderen bij wie de behandeling werd voortgezet na voltooiing van het IV-veiligheidsonderzoek (intraveneus) en kinderen die direct werden ingeschreven in het veiligheidsonderzoek. Kinderen die direct werden ingeschreven, kregen een startdosis brivaracetam van 1 mg/kg/dag en afhankelijk van respons en verdraagbaarheid werd de dosis verhoogd naar maximaal 5 mg/kg/dag door de dosis met wekelijkse intervallen te verdubbelen. Geen van de kinderen kreeg een dosis van meer dan 200 mg/dag. Voor kinderen met een gewicht van 50 kg of meer was de startdosis brivaracetam 50 mg/dag en afhankelijk van respons en verdraagbaarheid werd de dosis verhoogd tot maximaal 200 mg/dag, met wekelijkse verhogingen van 50 mg/dag.

In de samengevoegde open-label veiligheids- en PK-onderzoeken bij adjuvante therapie hebben 186 kinderen met POS in de leeftijdsgroep van 1 maand < 16 jaar brivaracetam ontvangen, van wie er

149 zijn behandeld gedurende ≥ 3 maanden, 138 gedurende ≥ 6 maanden, 123 gedurende ≥ 12 maanden, 107 gedurende ≥ 24 maanden en 90 gedurende ≥ 36 maanden.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met brivaracetam in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met epilepsie met partiële aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Brivaracetam filmomhulde tabletten, drank en oplossing voor intraveneuze injectie vertonen dezelfde AUC, hoewel de maximale plasmaconcentratie licht verhoogd is na intraveneuze toediening. Brivaracetam vertoont lineaire en tijdsafhankelijke farmacokinetica met lage intra- en inter-patiëntvariabiliteit, en wordt gekenmerkt door volledige absorptie, zeer lage eiwitbinding, uitscheiding via de nieren na uitgebreide biotransformatie, en farmacologisch inactieve metabolieten.

Absorptie

Brivaracetam wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening en de absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100 %. De mediane t_{\max} voor tabletten ingenomen zonder voedsel is 1 uur (t_{\max} -bereik is 0,25 tot 3 uur).

Gelijktijdige toediening met een vetrijke maaltijd vertraagde de absorptiesnelheid (mediane t_{\max} 3 uur) en verminderde de maximale plasmaconcentratie (37 % lager) van brivaracetam, maar de mate van absorptie bleef onveranderd.

Distributie

Brivaracetam heeft een lage binding (≤ 20 %) met plasma-eiwitten. Het distributievolume is 0,5 l/kg, een waarde die deze van het totale lichaamswater benadert.

Door zijn lipofiliciteit (log P) heeft brivaracetam een hoge celpermeabiliteit.

Biotransformatie

Brivaracetam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door hydrolyse van de amidecomponent om het overeenstemmende carboxylzuur te vormen (ongeveer 60 % van de eliminatie), en secundair door hydroxylatie op de propyl-zijketen (ongeveer 30 % van de eliminatie). De hydrolyse van de amidegroep die tot de carboxylzuurmetabooliet leidt (34 % van de dosis in urine), wordt ondersteund door hepatische en extrahepatische amidase. *In vitro* wordt de hydroxylatie van brivaracetam hoofdzakelijk gemedieerd door CYP2C19. Beide metabolieten worden verder gemetaboliseerd en vormen een gemeenschappelijk gehydroxyleerd zuur dat hoofdzakelijk gevormd wordt door hydroxylatie van de propylzijketen op de carboxylzuurmetabooliet (hoofdzakelijk door CYP2C9). *In vivo* bij menselijke proefpersonen met mutaties die leiden tot ineffectiviteit van CYP2C19, wordt de productie van de hydroxymetabooliet 10-voudig verlaagd terwijl brivaracetam zelf verhoogd wordt met 22 % of 42 % bij personen bij wie een van de allelen of beide allelen gemuteerd zijn. De drie metabolieten zijn niet farmacologisch actief.

Eliminatie

Brivaracetam wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via het metabolisme en door uitscheiding in de urine. Meer dan 95 % van de dosis, inclusief metabolieten, wordt in de urine uitgescheiden binnen 72 uur na inname. Minder dan 1 % van de dosis wordt uitgescheiden in de feces en minder dan 10 % van brivaracetam wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De terminale plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 9 uur. De totale plasmaklaring bij patiënten werd op 3,6 l/uur geschat.

Lineariteit

De farmacokinetiek is dosisproportioneel van 10 tot ten minste 600 mg.

Interacties met geneesmiddelen

Brivaracetam wordt geklaard via verschillende routes waaronder renale excretie, niet-CYP-gemedieerde hydrolyse en CYP-gemedieerde oxidaties. *In vitro* is brivaracetam geen substraat van menselijk P-glycoproteïne (P-gp) en multigeneesmiddel-resistentie-eiwitten (MRP) 1 en 2 en waarschijnlijk geen organisch aniontransportpolypeptide 1B1 (OATP1B1) en OATP1B3.

In-vitro-assays toonden aan dat de dispositie van brivaracetam normaal gezien niet aanzienlijk wordt beïnvloed door CYP-remmers (bv. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4).

In vitro had brivaracetam geen remmend effect op CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 of de transporteiwitten P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 en OCT1 bij klinisch relevante concentraties. *In vitro* induceerde brivaracetam CYP1A2 niet.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

In een onderzoek bij oudere proefpersonen (van 65 tot 79 jaar oud; met een creatinineklaring van 53 tot 98 ml/min/1,73 m²) die brivaracetam 400 mg/dag kregen in twee toedieningen per dag, was de plasmahalfwaardetijd van brivaracetam 7,9 uur en 9,3 uur bij respectievelijk de groep van 65 tot 75 en de groep > 75 jaar. De plasmaklaring bij steady-state van brivaracetam was vergelijkbaar (0,76 ml/min/kg) met die bij jonge mannelijke gezonde proefpersonen (0,83 ml/min/kg). (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Een onderzoek bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² die geen dialyse nodig hadden) bracht aan het licht dat de plasma-AUC van brivaracetam matig verhoogd was (+21 %) ten opzichte van de gezonde controlepatiënten, terwijl de AUC van de zuur-, hydroxy- en hydroxyzuurmetabolieten respectievelijk 3-, 4-, en 21-voudig verhoogd waren. De renale klaring van deze niet-actieve metabolieten was 10-voudig verlaagd. De hydroxyzuurmetabooliet bracht geen veiligheidsproblemen aan het licht in niet-klinische onderzoeken. Brivaracetam werd niet onderzocht bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met levercirrose (Child-Pugh-klasse A, B, en C) toonde vergelijkbare verhogingen aan in de blootstelling aan brivaracetam ongeacht de ernst van de ziekte (50 %, 57 % en 59 %), in vergelijking met gezonde controlepatiënten. (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

Er werd een daling van 40 % in de plasmaconcentratie bij steady-state geraamd bij een lichaamsgewicht van 46 kg tot 115 kg. Dit wordt echter niet als een klinisch relevant verschil beschouwd.

Geslacht

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van brivaracetam wat betreft het geslacht.

Ras

De farmacokinetiek van brivaracetam werd niet significant beïnvloed door het ras (Kaukasisch, Aziatisch) in een farmacokinetische populatiemodellering van epilepsiepatiënten. Het aantal patiënten met een andere etnische achtergrond was beperkt.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De EC₅₀ (brivaracetam plasmaconcentratie overeenkomstig 50 % van het maximale effect) werd geschat op 0,57 mg/l. Deze plasmaconcentratie ligt iets boven de mediane blootstelling die wordt

bereikt na doses brivaracetam van 50 mg/dag. Verdere vermindering van de aanvalsfrequentie wordt verkregen door de dosis te verhogen tot 100 mg/dag en bereikt een plateau bij 200 mg/dag.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetisch onderzoek met een evaluatieperiode van 3 weken en wekelijkse vaste 3-staps optitratie met brivaracetam-drink, werden 99 proefpersonen in de leeftijd van 1 maand tot < 16 jaar geëvalueerd. Brivaracetam werd toegediend in wekelijks hoger wordende doses van ongeveer 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag en 4 mg/kg/dag. Alle doses werden aangepast aan het lichaamsgewicht en overschreden de maximale doses van 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag niet. Aan het eind van de evaluatieperiode kwamen de proefpersonen mogelijk in aanmerking voor deelname aan een langlopend opvolgingsonderzoek waarbij ze verder gingen met hun laatst ontvangen dosis (zie rubriek 4.8). De plasmaconcentraties bleken dosisproportioneel in alle leeftijdsgroepen. Farmacokinetische populatiemodellering werd uitgevoerd op basis van de zeer beperkte plasmaconcentratiegegevens die werden verzameld in het PK-onderzoek van 3 weken en het nog lopende follow-uponderzoek voor de lange termijn. 232 pediatrische patiënten met epilepsie, in de leeftijd van 2 maanden tot 17 jaar, werden opgenomen in de analyse. Uit de analyse bleek dat doses van 5,0 (lichaamsgewicht 10-20 kg) en 4,0 mg/kg/dag (lichaamsgewicht 20-50 kg) dezelfde gemiddelde plasmaconcentratie bij steady-state opleverden als bij volwassenen die 200 mg/dag kregen. De geschatte plasmaklaring was 0,96 l/u, 1,61 l/u, 2,18 l/u en 3,19 l/u voor kinderen die respectievelijk 10 kg, 20 kg, 30 kg en 50 kg wogen. Ter vergelijking werd de plasmaklaring bij volwassenen geschat op 3,58 l/u (70 kg lichaamsgewicht). Momenteel zijn er geen klinische gegevens beschikbaar over neonaten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In farmacologische veiligheidsonderzoeken waren de voornaamste effecten gerelateerd aan het CZS (voornamelijk voorbijgaande depressie van het CZS en verminderde spontane locomotorische activiteit) waargenomen in veelvouden (meer dan 50-voudig) van de farmacologisch actieve dosis brivaracetam van 2 mg/kg. De leer- en geheugenfunctie werden niet beïnvloed.

Bevindingen die niet in klinische onderzoeken werden waargenomen, maar wel in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden met een blootstelling gelijkaardig aan de klinische plasma-AUC, waren hepatotoxische effecten (voornamelijk porfyrie). Toxicologische gegevens verzameld over brivaracetam en over een structureel gerelateerde verbinding wijzen er echter op dat de leververanderingen bij honden ontstonden via mechanismen die niet relevant zijn voor de mens. Er werden geen negatieve leververanderingen waargenomen bij ratten en apen na chronische toediening van brivaracetam met een blootstelling die 5 en 42 keer hoger ligt dan de klinische AUC-blootstelling. Bij apen werden CZS-verschijnselen (prostratie, evenwichtsverlies, stuntelige bewegingen) waargenomen bij 64 keer de klinische C_{max} . Deze effecten werden minder zichtbaar na verloop van tijd.

Onderzoeken naar genotoxiciteit hebben geen mutagene of clastogene activiteit uitgewezen. Onderzoeken naar carcinogeniciteit duiden niet op enig oncogeen potentieel bij ratten. Daarbij werden verhogingen van de incidentie van hepatocellulaire tumoren bij mannelijke muizen beschouwd als het resultaat van een niet-genotoxisch werkingsmechanisme verbonden aan een fenobarbiton-achtige leverenzyminductie, wat een bekend specifiek verschijnsel is bij knaagdieren.

Brivaracetam tastte de vruchtbaarheid bij mannetjes- of vrouwtjesdieren niet aan en vertoonde geen teratogeen potentieel bij ratten of konijnen. Embryotoxiciteit werd waargenomen bij konijnen met een maternale toxische dosis brivaracetam met een blootstellingsniveau van 8 keer de klinische AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering. Bij ratten werd aangetoond dat brivaracetam de placenta gemakkelijk passeert en wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten met concentraties gelijkaardig aan maternale plasmaspiegels.

Er werd met brivaracetam bij ratten geen enkel verslavingspotentieel vastgesteld.

Onderzoek bij jonge dieren

Bij jonge ratten aan blootstellingsniveaus van 6 tot 15 keer de klinische AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering veroorzaakte brivaracetam negatieve effecten op de ontwikkeling (d.w.z. mortaliteit, klinische verschijnselen, lager gewicht en lager hersengewicht). Er waren geen bijwerkingen met een invloed op de werking van het CZS of op het neuropathologisch en histopathologisch onderzoek van de hersenen. Bij jonge honden waren de door brivaracetam geïnduceerde veranderingen bij het blootstellingsniveau van 6 keer de klinische AUC vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij volwassen dieren. Voor geen van de standaard eindpunten van ontwikkeling of maturatie werden er bijwerkingen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat (trihydraat)
IJsazijnzuur (voor pH-bijstelling)
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na verdunning bleek brivaracetam oplossing voor injectie/infusie, bewaard in zakken van PVC of polyolefine bij een temperatuur van maximaal 25°C, fysisch verenigbaar en chemisch stabiel te zijn voor 24 uur, wanneer het vermengd wordt met de verdunningsmiddelen die vermeld staan in rubriek 6.6. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product meteen na verdunning gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen, voorafgaand aan het gebruik, de bewaartijd en bewaarcondities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons (type I) met een nominale capaciteit van 6 ml, met gesiliconiseerde broombutylrubberen stoppers en afgesloten met een aftrekbare dop van aluminium/polypropyleen. Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat een extraheerbaar volume van niet minder dan 5 ml oplossing voor injectie/infusie.

Elke doos bevat 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor eenmalig gebruik; niet gebruikte oplossing dient te worden afgevoerd. Een geneesmiddel met vaste deeltjes of verkleuring dient niet te worden gebruikt. Brivaracetam oplossing voor injectie/infusie is fysisch verenigbaar en chemisch stabiel wanneer de oplossing wordt gemengd met één van de volgende verdunningsmiddelen.

Verdunningsmiddelen:

- 0,9 %- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie
- 5 %- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor injectie
- ringerlactaatoplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/022

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 9 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

UCB Pharma N.V.
Chemin du Foriest
B-1420 Eigenbrakel
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten).*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/001 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/002 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/003 100 x 1 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/023 14 x 1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/004 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TUSSENVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(3 VERPAKKINGEN VAN 56 FILMOMHULDE TABLETTEN) (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 10 mg tabletten
brivaracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V. (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Kalenderdagen: ma, di, woe, don, vrij, zat, zon.

(niet op de verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Briviact 25 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/005 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/006 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/007 100 x 1 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/024 14 x 1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 25 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/008 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TUSSENVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(3 VERPAKKINGEN VAN 56 FILMOMHULDE TABLETTEN) (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 25 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 25 mg tabletten
brivaracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V. (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Kalenderdagen: ma, di, woe, don, vrij, zat, zon.

(niet op de verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Briviact 50 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/009 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/010 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/011 100 x 1 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/025 14 x 1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 50 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/012 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TUSSENVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(3 VERPAKKINGEN VAN 56 FILMOMHULDE TABLETTEN) (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 50 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 50 mg tabletten
brivaracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V. (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Kalenderdagen: ma, di, woe, don, vrij, zat, zon.

(niet op de verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Briviact 75 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/013 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/014 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/015 100 x 1 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/026 14 x 1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 75 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/016 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TUSSENVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(3 VERPAKKINGEN VAN 56 FILMOMHULDE TABLETTEN) (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 75 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 75 mg tabletten
brivaracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V. (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Kalenderdagen: ma, di, woe, don, vrij, zat, zon.

(niet op de verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Briviact 100 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/017 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/018 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/019 100 x 1 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1073/027 14 x 1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 100 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/020 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TUSSENVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(3 VERPAKKINGEN VAN 56 FILMOMHULDE TABLETTEN) (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 100 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en watervrije lactose.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(Niet op verpakkingen van 14 filmomhulde tabletten)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 100 mg tabletten
brivaracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V. (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Kalenderdagen: ma, di, woe, don, vrij, zat, zon.

(niet op de verpakkingen van 14 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS/ FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 10 mg/ml drank
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml drank bevat 10 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat vloeibaar sorbitol (E420), propyleenglycol (E1520) en methylparahydroxybenzoesaat (E218).
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie. *(enkel voor de kartonnen doos)*

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

300 ml drank
Er worden twee doseerspuiten (5 ml en 10 ml) voor orale toediening met 2 adapters meegeleverd in de kartonnen doos. Vraag uw arts welke van de spuiten u moet gebruiken.
Spuiten 10 ml en 5 ml *(als gekleurde symbolen – alleen op de buitenverpakking)*

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na eerste opening van de fles, gebruiken binnen 8 maanden.
Datum van opening *(enkel voor de kartonnen doos)*

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60 *(adres enkel voor de kartonnen doos)*
B-1070 Brussel
België *(naam en adres alleen voor buitenverpakking, logo op kartonnen doos en etiket)*

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/021

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

briviact 10 mg/ml *(Enkel voor de kartonnen doos)*

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *(Enkel voor de kartonnen doos)*

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

(Enkel voor de kartonnen doos)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Briviact 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
brivaracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 10 mg brivaracetam.
Een injectieflacon van 5 ml bevat 50 mg brivaracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumacetaat (trihydraat), ijsazijnzuur, natriumchloride, water voor injecties.
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

50 mg/5 ml
10 injectieflacons oplossing voor injectie/infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma N.V.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1073/022

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briviact 10 mg/ml injectie/infusie
brivaracetam
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg/5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Briviact 10 mg filmomhulde tabletten
Briviact 25 mg filmomhulde tabletten
Briviact 50 mg filmomhulde tabletten
Briviact 75 mg filmomhulde tabletten
Briviact 100 mg filmomhulde tabletten
brivaracetam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Briviact en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Briviact en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Briviact?

Briviact bevat de werkzame stof brivaracetam, die behoort tot een groep geneesmiddelen die 'anti-epileptica' worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

- Briviact wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen vanaf 2 jaar.
- Het wordt gebruikt voor de behandeling van een type epilepsie met partiële aanvallen met of zonder een secundaire generalisatie.
- Partiële aanvallen zijn toevallen die slechts aan één kant van de hersenen starten. Deze partiële aanvallen kunnen zich uitbreiden en optreden in grotere gebieden in beide hersenhelften – dit heet een 'secundaire generalisatie'.
- U heeft dit geneesmiddel gekregen om het aantal toevallen (epileptische aanvallen) die u heeft, te verminderen.
- Briviact wordt samen met andere geneesmiddelen voor epilepsie gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor brivaracetam, andere vergelijkbare chemische verbindingen zoals levetiracetam of piracetam of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.
- U heeft ooit last gehad van ernstige huiduitslag of afschilferende huid, blaarvorming en/of zweren in de mond na gebruik van dit middel.
Ernstige huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, zijn gemeld in verband met behandeling met dit middel. Stop met het gebruik van dit middel en zoek meteen medische

hulp als u merkt dat u een van de verschijnselen heeft gerelateerd aan deze ernstige huidreacties beschreven in rubriek 4.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- u eraan denkt om uzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen. Een klein aantal personen behandeld met anti-epileptica zoals Briviact, dacht eraan om zichzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen. Als u, wanneer ook, dit soort gedachten krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- u leverproblemen heeft. Het is mogelijk dat uw arts uw dosis moet aanpassen.

Kinderen

Briviact wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Briviact nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Laat het uw arts in het bijzonder weten als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt – de reden hiervoor is dat het mogelijk is dat uw arts uw dosis Briviact moet aanpassen:

- rifampicine - een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties.
- sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*) - een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie, angst en ook andere aandoeningen.

Waarop moet u letten met alcohol?

- Het wordt niet aanbevolen om tijdens de inname van dit geneesmiddel alcohol te gebruiken.
- Als u alcohol gebruikt terwijl u Briviact inneemt, kunnen de negatieve effecten van alcohol worden versterkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten met de arts overleggen over het gebruik van anticonceptiva.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het wordt niet aanbevolen om Briviact in te nemen als u zwanger bent, omdat de effecten van Briviact op de zwangerschap en de ongeboren baby niet bekend zijn.

Het wordt niet aanbevolen om uw baby borstvoeding te geven tijdens het gebruik van Briviact, omdat Briviact wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Stop de behandeling niet zonder eerst met uw arts te overleggen. Stoppen met de behandeling kan uw aanvallen doen toenemen en kan schade toebrengen aan uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

- U kunt zich slaperig, duizelig of vermoeid voelen wanneer u Briviact inneemt.
- Deze effecten treden vaker op bij de start van de behandeling of na een dosisverhoging.
- U mag geen voertuigen besturen, niet fietsen en geen werktuigen of machines bedienen tot u weet welke invloed het geneesmiddel op u heeft.

Briviact bevat lactose en natrium

Briviact filmomhulde tabletten bevatten:

- lactose (een soort suiker) - Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.
- natrium - Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Andere vormen van dit geneesmiddel zijn mogelijk geschikter voor bepaalde patiënten, bijv. kinderen (bijvoorbeeld als tabletten niet in hun geheel kunnen worden ingeslikt); vraag uw arts of apotheker hiernaar.

U zal Briviact samen met andere geneesmiddelen voor epilepsie gebruiken.

Hoeveel moet ik innemen?

Uw arts zal de juiste dagelijkse dosis voor u berekenen. Neem de dagelijkse dosis in twee gelijk verdeelde doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

Jongeren en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen

- De aanbevolen dosering ligt tussen 25 mg en 100 mg tweemaal daags. Uw arts kan daarna beslissen om uw dosis bij te stellen om de beste dosis voor u te vinden.

Jongeren en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg

- De aanbevolen dosering ligt tussen 0,5 mg en 2 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags. De behandelende arts kan daarna beslissen om de dosis bij te stellen om de beste dosis voor de patiënt te vinden.

-

Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

- De aanbevolen dosering ligt tussen 0,5 mg en 2,5 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags. De behandelend arts van uw kind kan daarna beslissen om de dosis bij te stellen om de beste dosis voor uw kind te vinden.

Personen met leverproblemen

Als u leverproblemen heeft:

- Als jongere of kind met een gewicht van 50 kg of meer, of als volwassene, is de maximale dosis die u neemt 75 mg, tweemaal daags.
- Als jongere of kind met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg, is de maximale in te nemen dosis 1,5 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags.
- Als kind met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg, is de maximale in te nemen dosis 2 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags.

Hoe neemt u Briviact tabletten in?

- Slik de tabletten in hun geheel door met een glas vloeistof.
- Het geneesmiddel mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Hoelang moet u Briviact innemen?

Briviact is een langdurige behandeling. U moet doorgaan met het innemen van Briviact totdat uw arts aangeeft dat u daarmee moet stoppen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Briviact heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts. U kunt zich duizelig en slaperig voelen.

U kunt ook de volgende klachten hebben: misselijkheid, gevoel van draaierigheid, evenwichtsproblemen, angst, zich heel moe voelen, prikkelbaarheid, agressief zijn, niet kunnen slapen, depressie, gedachten of pogingen om zichzelf pijn te doen of te doden.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis vergeten bent, neem uw dosis dan in zodra u eraan denkt.
- Neem vervolgens uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Weet u niet zeker wat u moet doen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

- Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen. Het stopzetten van de behandeling kan immers uw aanvallen doen toenemen.
- Als uw arts u vraagt om met de inname van dit geneesmiddel te stoppen, zal hij/zij uw dosis geleidelijk verminderen. Hiermee kan worden verhinderd dat uw aanvallen terugkomen of erger worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen

- slaperig of duizelig gevoel

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen

- griep
- grote vermoeidheid
- convulsie, 'draaierig' gevoel (vertigo)
- zich misselijk voelen en misselijk zijn, verstopping
- depressie, angst, slapeloosheid (insomnia), prikkelbaarheid
- neus- en keelinfecties (zoals een gewone verkoudheid), hoest
- afgenomen eetlust

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen

- allergische reacties
- abnormale gedachten en/of grip op de realiteit verliezen (psychotische stoornis), agressief zijn, opwindend, onrust (agitatie)
- gedachten of pogingen om zichzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen: vertel dit onmiddellijk aan uw arts
- daling van het aantal witte bloedcellen ('neutropenie') - aangetoond door bloedonderzoeken

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- wijdverspreide huiduitslag met blaren en afschilferende huid, met name rondom de mond, neus, ogen en genitaliën (syndroom van Stevens-Johnson)

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen

- rusteloosheid en hyperactiviteit (psychomotorische hyperactiviteit)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is brivaracetam.

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg of 100 mg brivaracetam.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Kern

Croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat, betadex, watervrije lactose, magnesiumstearaat

Omhuysel

- 10 mg filmomhulde tabletten: poly(vinylalcohol), titaandioxide (E171), macrogol (3350), talk.
- 25 mg filmomhulde tabletten: poly(vinylalcohol), titaandioxide (E171), macrogol (3350), talk, geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).
- 50 mg filmomhulde tabletten: poly(vinylalcohol), titaandioxide (E171), macrogol (3350), talk, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).
- 75 mg filmomhulde tabletten: poly(vinylalcohol), titaandioxide (E171), macrogol (3350), talk, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).
- 100 mg filmomhulde tabletten: poly(vinylalcohol), titaandioxide (E171), macrogol (3350), talk, geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Briviact eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Briviact 10 mg zijn witte tot gebroken witte, ronde, filmomhulde tabletten van 6,5 mm doorsnede en ingeslagen met 'u10' aan één zijde.

Briviact 25 mg zijn grijze, ovale, filmomhulde tabletten van 8,9 mm x 5,0 mm en ingeslagen met 'u25' aan één zijde.

Briviact 50 mg zijn gele, ovale, filmomhulde tabletten van 11,7 mm x 6,6 mm en ingeslagen met 'u50' aan één zijde.

Briviact 75 mg zijn paarse, ovale, filmomhulde tabletten van 13,0 mm x 7,3 mm en ingeslagen met 'u75' aan één zijde.

Briviact 100 mg zijn groengrijze, ovale, filmomhulde tabletten van 14,5 mm x 8,1 mm en ingeslagen met 'u100' aan één zijde.

Briviact tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen in kartonnen dozen met ofwel 14, 56, 14 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten of in multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten.

Alle verpakkingen zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

UCB Pharma N.V., Researchdreef 60, B-1070 Brussel, België.

Fabrikant

UCB Pharma N.V., Chemin du Foriest, B-1420, Eigenbrakel, België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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.
Sími: + 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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Briviact 10 mg/ml drank brivaracetam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Briviact en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Briviact en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Briviact?

Briviact bevat de werkzame stof brivaracetam, die behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘anti-epileptica’ worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

- Briviact wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen vanaf 2 jaar.
 - Het wordt gebruikt voor de behandeling van een type epilepsie met partiële aanvallen met of zonder een secundaire generalisatie.
 - Partiële aanvallen zijn toevallen die slechts aan één kant van de hersenen starten. Deze partiële aanvallen kunnen zich uitbreiden en optreden in grotere gebieden in beide hersenhelften – dit heet een ‘secundaire generalisatie’.
- U heeft dit geneesmiddel gekregen om het aantal toevallen (epileptische aanvallen) die u heeft, te verminderen.
- Briviact wordt samen met andere geneesmiddelen voor epilepsie gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor brivaracetam, vergelijkbare chemische verbindingen zoals levetiracetam of piracetam of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.
 - U heeft ooit last gehad van ernstige huiduitslag of afschilferende huid, blaarvorming en/of zweren in de mond na gebruik van dit middel.
- Ernstige huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, zijn gemeld in verband met behandeling met dit middel. Stop met het gebruik van dit middel en zoek meteen medische hulp als u merkt dat u een van de verschijnselen heeft gerelateerd aan deze ernstige huidreacties beschreven in rubriek 4.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- u eraan denkt om uzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen. Een klein aantal personen behandeld met anti-epileptica zoals Briviact, dacht eraan om zichzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen. Als u, wanneer ook, dit soort gedachten krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- u leverproblemen heeft. Het is mogelijk dat uw arts uw dosis moet aanpassen.

Kinderen

Briviact wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Briviact nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Laat het uw arts in het bijzonder weten als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt – de reden hiervoor is dat het mogelijk is dat uw arts uw dosis Briviact moet aanpassen:

- rifampicine - een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties.
- sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*) - een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie, angst en ook andere aandoeningen.

Waarop moet u letten met alcohol?

- Het wordt niet aanbevolen om tijdens de inname van dit geneesmiddel alcohol te gebruiken.
- Als u alcohol gebruikt terwijl u Briviact inneemt, kunnen de negatieve effecten van alcohol worden versterkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten met de arts overleggen over het gebruik van anticonceptiva.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het wordt niet aanbevolen om Briviact in te nemen als u zwanger bent, omdat de effecten van Briviact op de zwangerschap en de ongeboren baby niet bekend zijn.

Het wordt niet aanbevolen om uw baby borstvoeding te geven tijdens het gebruik van Briviact, omdat Briviact wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Stop de behandeling niet zonder eerst met uw arts te overleggen. Stoppen met de behandeling kan uw aanvallen doen toenemen en kan schade toebrengen aan uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

- U kunt zich slaperig, duizelig of vermoeid voelen wanneer u Briviact inneemt.
- Deze effecten treden vaker op bij de start van de behandeling of na een dosisverhoging.
- U mag geen voertuigen besturen, niet fietsen en geen werktuigen of machines bedienen tot u weet welke invloed het geneesmiddel op u heeft.

Briviact drank bevat methylparahydroxybenzoesaat, natrium, sorbitol en propyleenglycol

- Methylparahydroxybenzoesaat (E218): Dit kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).
- Natrium: Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per milliliter, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
- Sorbitol (E420) (een soort suiker): Dit middel bevat 168 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening)

- waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt.
- Propyleenglycol (E1520): dit middel bevat maximaal 5,5 mg propyleenglycol per milliliter.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U zal Briviact samen met andere geneesmiddelen voor epilepsie gebruiken.

Hoeveel moet ik innemen?

Uw arts zal de juiste dagelijkse dosis voor u berekenen. Neem de dagelijkse dosis in twee gelijk verdeelde doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

Jongeren en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen

- De aanbevolen dosering ligt tussen 25 mg en 100 mg tweemaal daags. Uw arts kan daarna beslissen om uw dosis bij te stellen om de beste dosis voor u te vinden.

De onderstaande tabel toont slechts voorbeelden van in te nemen doses en de te gebruiken spuit. Uw arts bepaalt de juiste dosis voor u en welke spuit u moet gebruiken, afhankelijk van uw gewicht.

Tweemaal daags in te nemen dosis in ml en de te gebruiken spuit - voor jongeren en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen:

Gewicht	Dosis in ml (komt overeen met 25 mg)	Dosis in ml (komt overeen met 50 mg)	Dosis in ml (komt overeen met 75 mg)	Dosis in ml (komt overeen met 100 mg)
50 kg of meer	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
	Gebruik de 5 ml-spuit (blauwe gradatietekens)		Gebruik de 10 ml-spuit (zwarte gradatietekens)	

Jongeren en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg

- De aanbevolen dosering ligt tussen de 0,5 mg en 2 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags. De behandelende arts kan daarna beslissen om de dosis bij te stellen om de beste dosis voor de patiënt te vinden.

De onderstaande tabel toont slechts voorbeelden van in te nemen doses en de te gebruiken spuit. Uw arts bepaalt de juiste dosis voor u en welke spuit u moet gebruiken, afhankelijk van uw gewicht.

Tweemaal daags in te nemen dosis in ml en de te gebruiken spuit - voor jongeren en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg:

Gewicht	Dosis in ml (komt overeen met 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dosis in ml (komt overeen met 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Dosis in ml (komt overeen met 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dosis in ml (komt overeen met 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*
Gebruik de 5 ml-spuut (blauwe gradatietekens)			<p>Gebruik voor volumes tussen 0,5 ml en 5 ml de 5 ml-spuut voor orale toediening (blauwe gradatietekens)</p> <p>* Gebruik voor volumes boven 5 ml en tot 10 ml de 10 ml-spuut voor orale toediening (zwarte gradatietekens)</p>	

Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

- De aanbevolen dosering ligt tussen 0,5 mg en 2,5 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags. De behandelend arts van uw kind kan daarna beslissen om de dosis bij te stellen om de beste dosis voor uw kind te vinden.

De onderstaande tabel toont slechts voorbeelden van in te nemen doses en de te gebruiken spuit. Uw arts bepaalt de juiste dosis voor u en welke spuit u moet gebruiken, afhankelijk van uw gewicht.

Tweemaal daags in te nemen dosis in ml en de te gebruiken spuit - voor kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg:

Gewicht	Dosis in ml (komt overeen met 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dosis in ml (komt overeen met 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Dosis in ml (komt overeen met 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dosis in ml (komt overeen met 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Dosis in ml (komt overeen met 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 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
Gebruik de 5 ml-spuut (blauwe gradatietekens)					

Personen met leverproblemen

Als u leverproblemen heeft:

- Als jongere of kind met een gewicht van 50 kg of meer, of als volwassene, is de maximale dosis die u neemt 75 mg, tweemaal daags.
- Als jongere of kind met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg, is de maximale in te nemen dosis 1,5 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags.
- Als kind met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg, is de maximale in te nemen dosis 2 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags.

Hoe neemt u Briviact drank in?

- U kunt Briviact drank als zodanig innemen of de drank verdunnen in water of vruchtensap kort voor u het inneemt.
- Het geneesmiddel mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Gebruiksaanwijzing voor patiënten of verzorgers:

Er worden twee doseerspuiten voor orale toediening meegeleverd in de kartonnen doos. Vraag uw arts welke van de spuit en u moet gebruiken.

- Voor volumes tussen 0,5 ml en 5 ml dient u de 5 ml-doseerspuit voor orale toediening (blauwe gradatietekens) te gebruiken die meegeleverd is in het doosje om te zorgen voor juiste dosering.
- Voor volumes boven 5 ml en tot 10 ml dient u de 10 ml-doseerspuit voor orale toediening (zwarte gradatietekens) te gebruiken die is meegeleverd in het doosje om te zorgen voor juiste dosering.

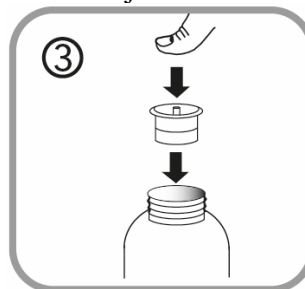
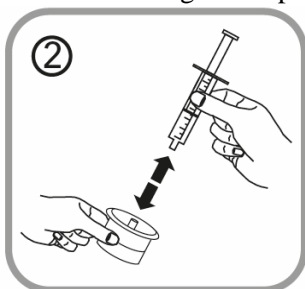
5 ml doseerspuit voor orale toediening	10 ml doseerspuit voor orale toediening
De 5 ml-spuut voor orale toediening heeft 2 overlappende blauwe gradatietekens: in stappen van 0,25 ml en in stappen van 0,1 ml.	De 10 ml-spuut voor orale toediening heeft zwarte gradatietekens in stappen van 0,25 ml.

- Open de fles: de dop indrukken en tegen de klok in opendraaien (figuur 1)



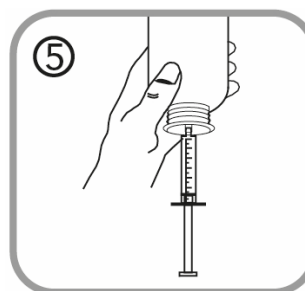
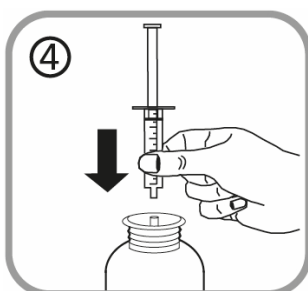
Volg deze stappen als u Briviact voor de eerste keer gebruikt:

- Haal de adapter van de doseerspuit voor orale toediening (figuur 2).
- Plaats de adapter in de hals van de fles (figuur 3). Zorg ervoor dat de adapter stevig vastzit. Het is niet nodig de adapter na het gebruik te verwijderen.

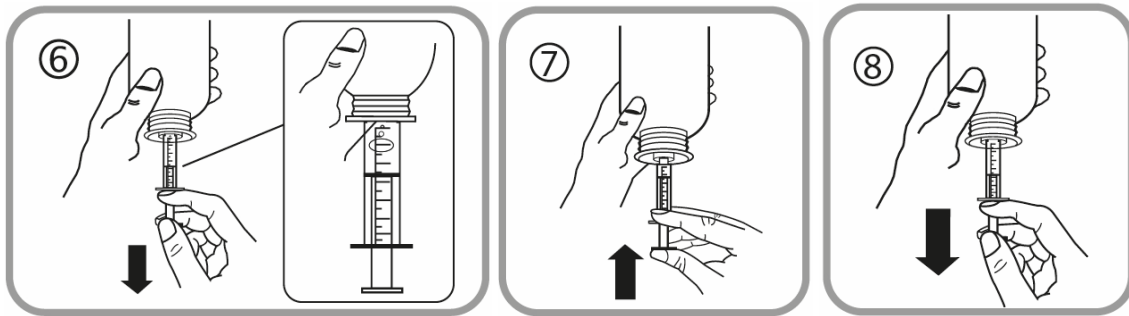


Volg deze stappen elke keer als u Briviact gebruikt:

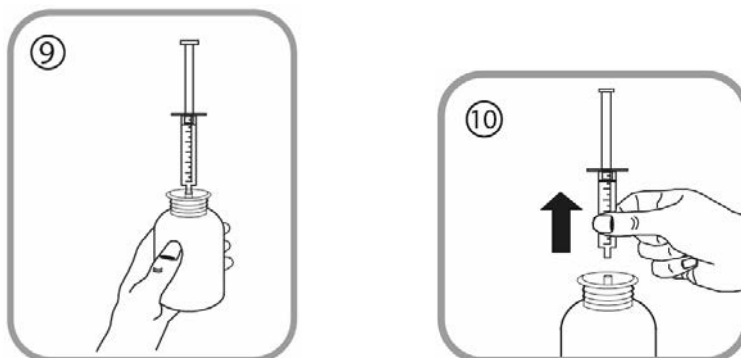
- Steek de doseerspuit voor orale toediening in de opening van de adapter (figuur 4).
- Draai de fles ondersteboven (figuur 5).



- Houd de fles ondersteboven in de ene hand en gebruik de andere hand om de doseerspuit voor orale toediening te vullen.
- Trek de plunjer omlaag om de doseerspuit voor orale toediening te vullen met een kleine hoeveelheid oplossing (figuur 6),
- Duw vervolgens de plunjer omhoog om eventuele luchtbelletjes te verwijderen (figuur 7).
- Trek de plunjer omlaag tot aan de milliliter (ml) maatverdeling op de doseerspuit voor orale toediening die overeenkomt met de dosis die werd voorgeschreven door uw arts (figuur 8). De plunjer kan bij de eerste dosering terug omhoog de cilinder in bewegen. Zorg er daarom voor dat de plunjer in positie blijft tot de doseerspuit voor orale toediening wordt ontkoppeld van de fles.

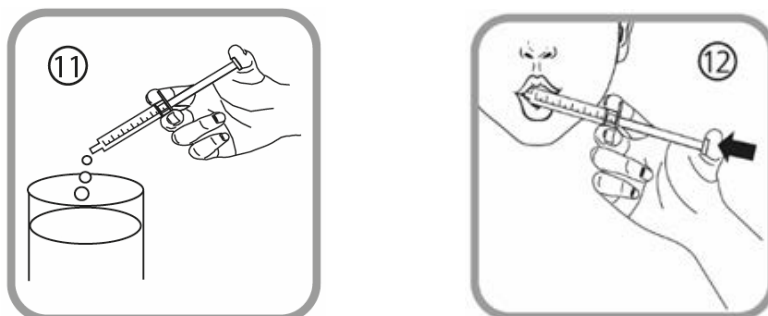


- Draai de fles weer om (figuur 9).
- Haal de doseerspuit voor orale toediening uit de adapter (figuur 10).



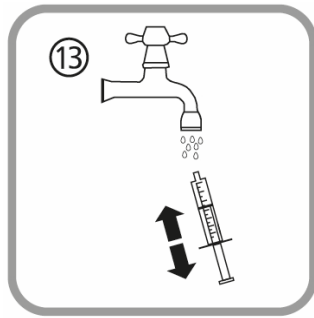
Er zijn twee manieren waarop u het geneesmiddel kunt drinken:

- spuit de inhoud van de doseerspuit in water (of sap) door de zuiger helemaal tot onderin de spuit in te drukken (figuur 11) – u dient dan al het water te drinken (voeg net genoeg toe om het gemakkelijk te kunnen drinken) **of**
- drink de oplossing direct uit de spuit voor orale toediening zonder water – drink de volledige inhoud van de spuit (figuur 12).



- Sluit de fles met de plastic schroefdop (u hoeft de adapter niet te verwijderen).

- Om de doseerspuit voor orale toediening te reinigen spoelt u deze af met alleen koud water, waarbij u de plunjer meermaals op en neer beweegt om water op te zuigen en uit te spuiten, zonder de twee delen van de spuit van elkaar te scheiden. (figuur 13).



- Bewaar de fles, de doseerspuit voor orale toediening en de bijsluiter in het doosje.

Hoelang moet u Briviact innemen?

Briviact is een langdurige behandeling. U moet doorgaan met het innemen van Briviact totdat uw arts aangeeft dat u daarmee moet stoppen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Briviact heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts. U kunt zich duizelig en slaperig voelen.

U kunt ook de volgende klachten hebben: misselijkheid, gevoel van draaierigheid, evenwichtsproblemen, angst, zich heel moe voelen, prikkelbaarheid, agressief zijn, niet kunnen slapen, depressie, gedachten of pogingen om zichzelf pijn te doen of te doden.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis vergeten bent, neem uw dosis dan in zodra u eraan denkt.
- Neem vervolgens uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Weet u niet zeker wat u moet doen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

- Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen. Het stopzetten van de behandeling kan immers uw aanvallen doen toenemen.
- Als uw arts u vraagt om met de inname van dit geneesmiddel te stoppen, zal hij/zij uw dosis geleidelijk verminderen. Hiermee kan worden verhinderd dat uw aanvallen terugkomen of erger worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen

- slaperig of duizelig gevoel

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen

- griep
- grote vermoeidheid
- convulsie, 'draaierig' gevoel (vertigo)
- zich misselijk voelen en misselijk zijn, verstopping

- depressie, angst, slapeloosheid (insomnia), prikkelbaarheid
- neus- en keelinfecties (zoals een gewone verkoudheid), hoest
- afgenomen eetlust

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen

- allergische reacties
- abnormale gedachten en/of verlies van grip op de realiteit (psychotische stoornis), agressief zijn, opwindend, onrust (agitatie)
- gedachten of pogingen om zichzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen: vertel dit onmiddellijk aan uw arts
- daling van het aantal witte bloedcellen ('neutropenie') - aangetoond door bloedonderzoeken

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- wijdverspreide huiduitslag met blaren en afschilferende huid, met name rondom de mond, neus, ogen en genitaliën (syndroom van Stevens-Johnson)

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen

- rusteloosheid en hyperactiviteit (psychomotorische hyperactiviteit)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de kartonnen doos en fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Na eerste opening van de fles, gebruiken binnen 8 maanden.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is brivaracetam.
- Elke milliliter (ml) bevat 10 milligram (mg) brivaracetam.

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumcitraat, watervrij citroenzuur, methylparahydroxybenzoesaat (E218), carmellose-natrium, sucralose, vloeibaar sorbitol (E420), glycerol (E422), frambozensmaakstof (propyleenglycol (E1520) 90 % - 98 %), gezuiverd water.

Hoe ziet Briviact eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Briviact 10 mg/ml drank is een licht stroperige, heldere, kleurloze tot geelachtige vloeistof.

De glazen 300 ml-fles Briviact wordt geleverd in een kartonnen doos met een 10 ml-doseerspuit voor orale toediening (zwarte gradatietekens) van polypropyleen/polyethyleen en een 5 ml-doseerspuit voor

orale toediening (blauwe gradatietekens) van polypropyleen/polyethyleen en adapters van polyethyleen voor de spuiten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

UCB Pharma N.V., Researchdreef 60, B-1070 Brussel, België.

Fabrikant

UCB Pharma N.V., Chemin du Foriest, B-1420, Eigenbrakel, België.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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.

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Simi: + 354 535 7000

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)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Briviact 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie brivaracetam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Briviact en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Briviact en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Briviact?

Briviact bevat de werkzame stof brivaracetam, die behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘anti-epileptica’ worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Briviact wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen vanaf 2 jaar.
- Het wordt gebruikt voor de behandeling van een type epilepsie met partiële aanvallen met of zonder een secundaire generalisatie.
- Partiële aanvallen zijn toevallen die slechts aan één kant van de hersenen starten. Deze partiële aanvallen kunnen zich uitbreiden en optreden in grotere gebieden in beide hersenhelften – dit heet een ‘secundaire generalisatie’.
- U heeft dit geneesmiddel gekregen om het aantal toevallen (epileptische aanvallen) die u heeft, te verminderen.
- Briviact wordt samen met andere geneesmiddelen voor epilepsie gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor brivaracetam, vergelijkbare chemische verbindingen zoals levetiracetam of piracetam of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.
- U heeft ooit last gehad van ernstige huiduitslag of afschilferende huid, blaarvorming en/of zweren in de mond na gebruik van dit middel. Ernstige huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, zijn gemeld in verband met behandeling met dit middel. Stop met het gebruik van dit middel en zoek meteen medische hulp als u merkt dat u een van de verschijnselen heeft gerelateerd aan deze ernstige huidreacties beschreven in rubriek 4.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als:

- u eraan denkt om uzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen. Een klein aantal personen behandeld met anti-epileptica zoals Briviact, dacht eraan om zichzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen. Als u, wanneer ook, dit soort gedachten krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- u leverproblemen heeft. Het is mogelijk dat uw arts uw dosis moet aanpassen.

Kinderen

Briviact wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Briviact nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Laat het uw arts in het bijzonder weten als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt – de reden hiervoor is dat het mogelijk is dat uw arts uw dosis Briviact moet aanpassen:

- rifampicine - een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties.
- sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*) - een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie, angst en ook andere aandoeningen.

Waarop moet u letten met alcohol?

- Het wordt niet aanbevolen om tijdens het gebruik van dit geneesmiddel alcohol te gebruiken.
- Als u alcohol gebruikt terwijl u Briviact gebruikt, kunnen de negatieve effecten van alcohol worden versterkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten met de arts overleggen over het gebruik van anticonceptiva.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het wordt niet aanbevolen om Briviact te gebruiken als u zwanger bent, omdat de effecten van Briviact op de zwangerschap en de ongeboren baby niet bekend zijn.

Het wordt niet aanbevolen om uw baby borstvoeding te geven tijdens het gebruik van Briviact, omdat Briviact wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Stop de behandeling niet zonder eerst met uw arts te overleggen. Stoppen met de behandeling kan uw aanvallen doen toenemen en kan schade toebrengen aan uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

- U kunt zich slaperig, duizelig of vermoeid voelen wanneer u Briviact gebruikt.
- Deze effecten treden vaker op bij de start van de behandeling of na een dosisverhoging.
- U mag geen voertuigen besturen, niet fietsen en geen werktuigen of machines bedienen tot u weet welke invloed het geneesmiddel op u heeft.

Briviact bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 19,1 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U zal Briviact samen met andere geneesmiddelen voor epilepsie gebruiken.

- Wanneer u begint met het gebruik van dit geneesmiddel, zult u Briviact oraal innemen (als tabletten of drank) of het toegediend krijgen als een injectie of infuus.
- Briviact oplossing voor injectie/infusie wordt gebruikt voor korte periodes wanneer orale inname van Briviact niet mogelijk is.
- U kunt overschakelen van de orale inname van Briviact op het gebruik van de oplossing voor injectie/infusie en omgekeerd.

Hoeveel zult u toegediend krijgen?

Uw arts zal de juiste dagelijkse dosis voor u berekenen. Neem de dagelijkse dosis in twee gelijk verdeelde doses, met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

Jongeren en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen

- De aanbevolen dosering ligt tussen 25 mg en 100 mg tweemaal daags. Uw arts kan daarna beslissen om uw dosis bij te stellen om de beste dosis voor u te vinden.

Jongeren en kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg

- De aanbevolen dosering ligt tussen de 0,5 mg tot 2 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags. De behandelende arts kan daarna beslissen om de dosis bij te stellen om de beste dosis voor de patiënt te vinden.

Kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

- De arts van uw kind zal de injectie mogelijk slechts voor enkele dagen voorschrijven als uw kind niet in staat is om het geneesmiddel via de mond in te nemen.
- De aanbevolen dosering ligt tussen 0,5 mg en 2,5 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags. De behandelend arts van uw kind kan daarna beslissen om de dosis bij te stellen om de beste dosis voor uw kind te vinden.

Personen met leverproblemen

Als u leverproblemen heeft:

- Als jongere of kind met een gewicht van 50 kg of meer, of als volwassene, is de maximale dosis die u neemt 75 mg, tweemaal daags.
- Als jongere of kind met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg, is de maximale in te nemen dosis 1,5 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags.
- Als kind met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg, is de maximale in te nemen dosis 2 mg voor elke kg lichaamsgewicht, tweemaal daags.

Hoe wordt Briviact toegediend?

Briviact wordt toegediend als een injectie of als een infuus in een ader door een arts of een verpleegkundige. Het geneesmiddel wordt langzaam in uw ader geïnjecteerd of toegediend als een infuus (druppelinfuus) gedurende 15 minuten.

Hoelang moet u Briviact gebruiken?

- Uw arts zal beslissen hoeveel dagen u de injecties of infusen toegediend zult krijgen.
- Voor de langdurige behandeling met Briviact zal uw arts u vragen de Briviact tabletten of drank in te nemen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u denkt dat u te veel Briviact toegediend heeft gekregen, breng dan onmiddellijk uw arts op de hoogte.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

- Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel, tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen. Het stopzetten van de behandeling kan immers uw aanvallen doen toenemen.
- Als uw arts u vraagt om met het gebruik van dit geneesmiddel te stoppen, zal hij/zij uw dosis geleidelijk verminderen. Hiermee kan worden verhinderd dat uw aanvallen terugkomen of erger worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen

- slaperig of duizelig gevoel

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen

- griep
- grote vermoeidheid
- convulsie, 'draaierig' gevoel (vertigo)
- zich misselijk voelen en misselijk zijn, verstopping
- pijn of ongemak op de plaats van de injectie of het infuus
- depressie, angst, slapeloosheid (insomnia), prikkelbaarheid
- neus- en keelinfecties (zoals een gewone verkoudheid), hoest
- afgenomen eetlust

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen

- allergische reacties
- abnormale gedachten en/of grip op de realiteit verliezen (psychotische stoornis), agressief zijn, opwindend, onrust (agitatie)
- gedachten of pogingen om zichzelf schade toe te brengen of zelfmoord te plegen: vertel dit onmiddellijk aan uw arts
- daling van het aantal witte bloedcellen ('neutropenie') - aangetoond door bloedonderzoeken

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- wijdverspreide huiduitslag met blaren en afschilferende huid, met name rondom de mond, neus, ogen en genitaliën (syndroom van Stevens-Johnson)

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen

- rusteloosheid en hyperactiviteit (psychomotorische hyperactiviteit)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Briviact kan verdund worden voordat het door uw arts of verpleegkundige wordt geïnjecteerd. In dergelijke gevallen moet het onmiddellijk na de verdunning gebruikt worden.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Elke injectieflacon met Briviact oplossing voor injectie mag slechts één keer gebruikt worden (eenmalig gebruik). Niet gebruikte oplossing moet worden afgevoerd.
- De oplossing mag enkel gebruikt worden als deze vrij van vaste deeltjes of verkleuring is.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is brivaracetam.

- Elke ml bevat 10 mg brivaracetam
- Elke 5 ml-injectieflacon bevat 50 mg brivaracetam

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumacetaat (trihydraat), ijsazijnzuur, natriumchloride, water voor injecties.

Hoe ziet Briviact eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Briviact 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is een heldere, kleurloze, steriele oplossing.

Briviact 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie 5 ml-injectieflacon wordt geleverd in een kartonnen doos met 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

UCB Pharma N.V., Researchdreef 60, B-1070 Brussel, België

Fabrikant

UCB Pharma N.V., Chemin du Foriest, B-1420, Eigenbrakel, België.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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)

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
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Briviact oplossing voor injectie/infusie kan toegediend worden als een bolusinjectie of een infuus:

- Intraveneuze bolusinjectie: kan direct toegediend worden zonder verdunning
- Intraveneus infuus: kan verspreid over 15 minuten toegediend worden, vermengd met een verenigbaar verdunningsmiddel

Briviact mag verdund worden met de volgende verdunningsmiddelen: 0,9% - (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing, 5% - (50 mg/ml) glucoseoplossing voor injectie of ringerlactaatoplossing. Elke injectieflacon met Briviact oplossing voor injectie/infusie mag slechts één keer gebruikt worden (eenmalig gebruik). Niet gebruikte oplossing moet worden afgevoerd (zie rubriek 3).

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s) voor brivaracetam, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de beschikbare gegevens over het syndroom van Stevens-Johnson uit spontane meldingen, inclusief in 4 gevallen met nauw tijdsverband en positieve stopzettingen, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is de PRAC van mening dat een causaal verband tussen brivaracetam en het syndroom van Stevens-Johnson ten minste een redelijke mogelijkheid is. De PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die brivaracetam bevatten, dienovereenkomstig aangepast moeten worden.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor brivaracetam is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddel(en) die brivaracetam bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.