

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg Filmtabletten
Briviact 25 mg Filmtabletten
Briviact 50 mg Filmtabletten
Briviact 75 mg Filmtabletten
Briviact 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Briviact 10 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 10 mg Brivaracetam.

Briviact 25 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam.

Briviact 50 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam.

Briviact 75 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam.

Briviact 100 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Briviact 10 mg Filmtabletten

Eine 10 mg-Filmtablette enthält 88 mg Lactose.

Briviact 25 mg Filmtabletten

Eine 25 mg-Filmtablette enthält 94 mg Lactose.

Briviact 50 mg Filmtabletten

Eine 50 mg-Filmtablette enthält 189 mg Lactose.

Briviact 75 mg Filmtabletten

Eine 75 mg-Filmtablette enthält 283 mg Lactose.

Briviact 100 mg Filmtabletten

Eine 100 mg-Filmtablette enthält 377 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Briviact 10 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm und der Prägung „u10“ auf einer Seite.

Briviact 25 mg Filmtabletten

Graue, ovale Filmtabletten mit den Maßen 8,9 mm x 5,0 mm und der Prägung „u25“ auf einer Seite.

Briviact 50 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale Filmtabletten mit den Maßen 11,7 mm x 6,6 mm und der Prägung „u50“ auf einer Seite.

Briviact 75 mg Filmtabletten

Violette, ovale Filmtabletten mit den Maßen 13,0 mm x 7,3 mm und der Prägung „u75“ auf einer Seite.

Briviact 100 mg Filmtabletten

Grün-graue, ovale Filmtabletten mit den Maßen 14,5 mm x 8,1 mm und der Prägung „u100“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Arzt sollte die nach Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Dosis soll zweimal täglich in zwei gleich großen Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht werden.

Empfohlene Anfangsdosis	Empfohlene Erhaltungsdosis	Therapeutischer Dosisbereich*
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene		
50 mg/Tag (oder 100 mg/Tag)**	100 mg/Tag	50 – 200 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2 mg/kg/Tag)**	2 mg/kg/Tag	1 – 4 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2,5 mg/kg/Tag)**	2,5 mg/kg/Tag	1 – 5 mg/kg/Tag

* Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis in diesem effektiven Dosisbereich angepasst werden.

** Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit 100 mg Brivaracetam/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2,5 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2,5 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag angepasst werden.

Vergessene Dosen

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

Beendigung der Therapie

Falls Brivaracetam bei Patienten ab 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer Verringerung der Tagesdosis um 50 mg pro Woche.

Falls Brivaracetam bei Patienten unter 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte die Dosis pro Woche maximal um die Hälfte reduziert werden, bis eine Dosis von 1 mg/kg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg) beziehungsweise 50 mg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 50 kg) erreicht ist.

Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen. Basierend auf Daten bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in allen Stadien werden folgende angepasste Dosen empfohlen, die aufgeteilt in 2 Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden sollen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Alter und Körpergewicht	Empfohlene Anfangsdosis	Empfohlene maximale Tagesdosis
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene	50 mg/Tag	150 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg	1 mg/kg/Tag	3 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg	1 mg/kg/Tag	4 mg/kg/Tag

Pädiatrische Patienten unter 2 Jahren

Die Wirksamkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten jünger als 2 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Brivaracetam Filmtabletten müssen zusammen mit Flüssigkeit eingenommen und als Ganzes geschluckt werden. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten, die die Tabletten nicht als Ganzes schlucken können, oder Patienten, für die die passende Dosis nicht mit ganzen Tabletten zusammengestellt werden kann, sollten Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken und -verhalten

Suizidgedanken und -verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika – einschließlich Brivaracetam – für verschiedene Indikationen behandelt wurden. In einer Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter klinischer Studien mit Antiepileptika wurde ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko

für Suizidgedanken und -verhalten festgestellt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht geklärt und anhand der vorliegenden Daten kann die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Brivaracetam nicht ausgeschlossen werden.

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten. Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.8 enthaltenen Daten zu pädiatrischen Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit der Behandlung mit Brivaracetam berichtet. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Brivaracetam sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Lactose-Intoleranz

Brivaracetam Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Brivaracetam Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Levetiracetam

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

Wechselwirkung mit Alkohol

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Brivaracetam

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

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet. Es gibt begrenzte klinische Daten, die nahelegen, dass die gleichzeitige Gabe von Cannabidiol die Brivaracetam-Plasmaexposition erhöhen kann. Dies geschieht möglicherweise durch die Hemmung von CYP2C19, allerdings ist die klinische Relevanz unklar.

Rifampicin

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

Antiepileptika mit starker Enzyminduktion

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

Andere Enzyminduktoren

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

Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel

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

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

Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antiepileptika wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase-2-3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der placebokontrollierten klinischen Phase-2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien (für die Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Topiramat) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 1 zusammengefasst (eine Zunahme wird dargestellt mit „↑“, eine Abnahme wird dargestellt mit „↓“, der Bereich unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve wird dargestellt als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration wird dargestellt als C_{\max}).

Tabelle 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika

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

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

Carbamazepin

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

Orale Kontrazeptiva

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ärzte sollten mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Brivaracetam einnehmen, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft).

Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Brivaracetam erneut sorgfältig abgewogen werden.

Schwangerschaft

Risiko in Bezug auf Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

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

Risiko in Bezug auf Brivaracetam

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

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

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

Stillzeit

Brivaracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinepoxid, der in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 10 %) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3 %) und Schwindel (11 %). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue mit höherer Inzidenz berichtet.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der Sicherheitsdatenbank zu 3 placebokontrollierten klinischen Studien mit festgelegter Dosis für Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren festgestellt wurden und solche, die nach der Markteinführung berichtet wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Influenza
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Typ-I-Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom ⁽¹⁾
Allgemeine	Häufig	Fatigue

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		

⁽¹⁾ In Erfahrungen nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie wurde bei 0,5 % (6/1 099) der Brivaracetam-Patienten und 0 % (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam-Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1 099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer kleinen Anzahl von Brivaracetam-Patienten (9/3 022) sind während der klinischen Entwicklung Reaktionen aufgetreten, die auf Allergien vom Soforttyp (Typ I) hindeuten.

Kinder und Jugendliche

Das bei Kindern ab 1 Monat beobachtete Sicherheitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein. In offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudien wurden Suizidgedanken bei 4,7 % der pädiatrischen Patienten (untersucht ab 6 Jahren, häufiger bei Jugendlichen) im Vergleich zu 2,4 % bei Erwachsenen berichtet. Darüber hinaus wurden Verhaltensstörungen bei 24,8 % der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 15,1 % bei Erwachsenen berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Absetzen der Medikation. Eine zusätzliche bei Kindern berichtete Nebenwirkung war die psychomotorische Hyperaktivität (4,7 %).

Es wurde kein spezifisches Muster unerwünschter Ereignisse (UE) bei Kindern ab 1 Monat bis unter 4 Jahren im Vergleich zu älteren pädiatrischen Patientengruppen entdeckt. Es gab keine signifikanten Sicherheitsinformationen, die auf eine höhere Inzidenz eines bestimmten UE in dieser Altersgruppe hindeuten. Da nur begrenzte Daten bei Kindern im Alter unter 2 Jahren vorliegen, ist Brivaracetam für diesen Altersbereich nicht indiziert. Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Neugeborenen vor.

Ältere Probanden

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden gemeldet, der eine Einzeldosis von 1 400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung gemeldet: Übelkeit, Vertigo, Gleichgewichtsstörung, Angst, Müdigkeit, Reizbarkeit, Aggressionen, Schlaflosigkeit, Depressionen und Suizidgedanken. Im Allgemeinen stimmten die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung mit den bekannten Nebenwirkungen überein.

Behandlung einer Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (Partial Onset Seizures (POS)) wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studien mit fixer Dosis bei Probanden im Alter ab 16 Jahren festgestellt. Die tägliche Brivaracetam-Dosis lag in diesen Studien zwischen 5 und 200 mg/Tag. Sämtliche Studien beinhalteten eine 8-wöchige Baseline, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase ohne Auftitrierung.

1 558 Patienten erhielten die Prüfmedikation, 1 099 davon Brivaracetam. Die Einschlusskriterien der Studie erforderten, dass die Patienten unkontrollierte fokale Anfälle trotz einer Behandlung mit gleichzeitig entweder 1 oder 2 Antiepileptika hatten. In der Baseline mussten bei den Patienten mindestens 8 fokale Anfälle aufgetreten sein. Die primären Endpunkte in den Phase-3-Studien waren die prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Placebo und die 50%ige Responderrate definiert als 50%ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline. Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie waren Carbamazepin (40,6 %), Lamotrigin (25,2 %), Valproat (20,5 %), Oxcarbazepin (16,0 %), Topiramate (13,5 %), Phenytoin (10,2 %) und Levetiracetam (9,8 %). Die Anfallshäufigkeit bei Baseline über alle 3 Studien war im Median 9 Anfälle in 28 Tagen. Die Epilepsiedauer betrug bei den Patienten im Mittel etwa 23 Jahre.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt gesehen, war Brivaracetam in einer Dosis zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag wirksam als Zusatzbehandlung für fokale Anfälle bei Patienten im Alter ab 16 Jahren.

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

Studie	Placebo	Brivaracetam		
		* Statistisch signifikant (p-Wert)		
		50 mg/ Tag	100 mg/ Tag	200 mg/ Tag
Studie N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50 % Responderrate	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	22,0* (p = 0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responderrate	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p = 0,023)	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	9,2 (p = 0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p = 0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % Responderrate	21,6	~	38,9* (p < 0,001)	37,8* (p < 0,001)
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

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

~ Dosis nicht untersucht

* Statistisch signifikant

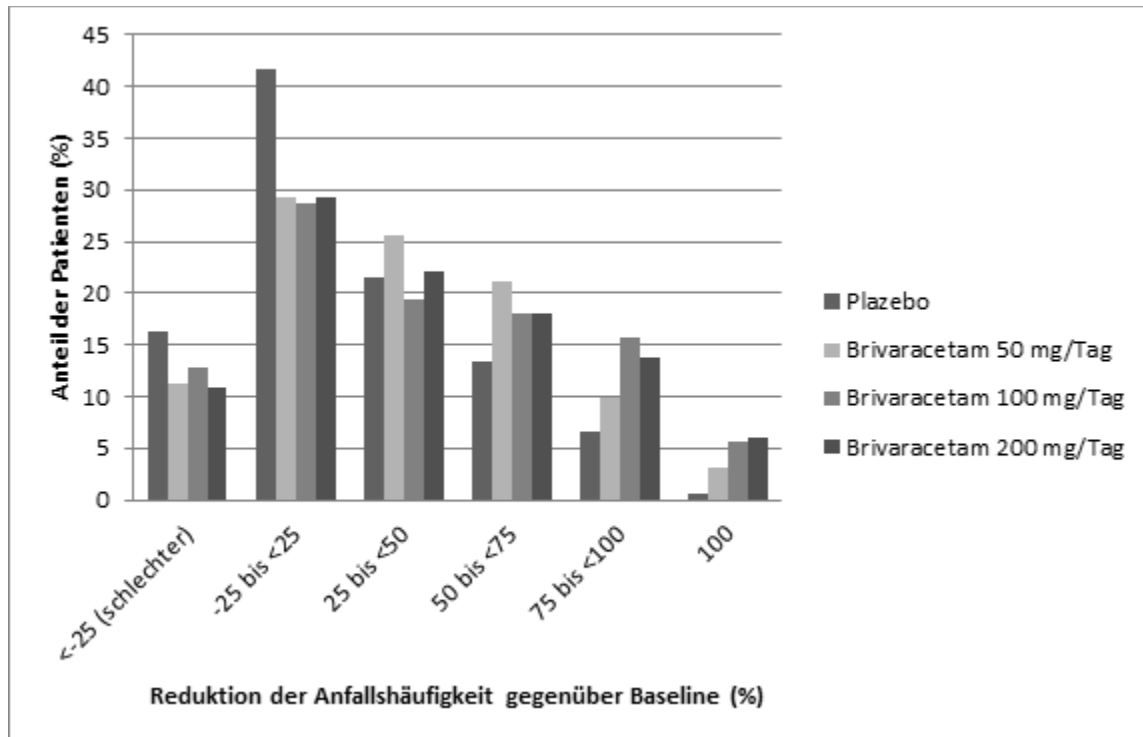
⁽¹⁾ Annähernd 20 % der Patienten erhielten gleichzeitig Levetiracetam

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

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

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

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



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

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

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

Behandlung mit Levetiracetam

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

In einer dritten Studie zeigte eine vorab definierte Auswertung von Patienten, die zuvor Levetiracetam erhalten hatten, die Wirksamkeit von 100 mg/Tag und 200 mg/Tag im Vergleich zu Placebo. Die an diesen Patienten beobachtete geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten, die Levetiracetam

naiv waren, ist wahrscheinlich auf die größere Zahl vorheriger eingesetzter Antiepileptika und die höhere Anfallsfrequenz bei Baseline zurückzuführen.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Offene Erweiterungsstudien

Über alle Studien wurden 81,7 % der Patienten, welche die randomisierten Studien abgeschlossen hatten, in die offenen Langzeiterweiterungsstudien aufgenommen. Seit Eintritt in die randomisierten Studien waren 5,3 % der Probanden, die Brivaracetam 6 Monate lang erhalten hatten (n=1 500), anfallsfrei, verglichen mit 4,6 % und 3,7 % der Probanden, bei denen die Einnahme über 12 Monate (n=1 188) bzw. 24 Monate (n=847) erfolgte. Da ein großer Anteil der Probanden (26 %) die offenen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit beendete, könnte ein Selektionsbias aufgetreten sein, da die Probanden, die in der Studie verblieben, besser auf die Behandlung ansprachen als diejenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten.

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ab 2 Jahren zeigen fokale Anfälle eine ähnliche Pathophysiologie wie bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die Erfahrungen mit Antiepileptika legen nahe, dass die Ergebnisse von Wirksamkeitsstudien bei Erwachsenen auf Kinder ab einem Alter von 2 Jahren extrapoliert werden können, sofern die pädiatrischen Dosisanpassungen bestätigt wurden und die Sicherheit nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.2 und 4.8). Die Dosierungen bei Patienten ab 2 Jahren wurden durch gewichtsbezogene Dosisanpassungen definiert, um ähnliche Plasmakonzentrationen zu erreichen, wie sie bei Erwachsenen unter wirksamen Dosen beobachtet wurden (Abschnitt 5.2).

Eine unkontrollierte, offene Langzeit-Sicherheitsstudie schloss Kinder (von 1 Monat bis unter 16 Jahren) ein, die nach Abschluss der PK-Studie (siehe Abschnitt 5.2) die Behandlung fortsetzten, Kinder, die nach Abschluss der i.v.(intravenös)-Sicherheitsstudie die Behandlung fortsetzten, sowie Kinder, die direkt in die Sicherheitsstudie aufgenommen wurden. Kinder, die direkt aufgenommen wurden, erhielten eine Anfangsdosis Brivaracetam von 1 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit wurde die Dosis auf bis zu 5 mg/kg/Tag erhöht, indem sie in wöchentlichen Abständen verdoppelt wurde. Kein Kind erhielt eine Dosis von mehr als 200 mg/Tag. Bei Kindern mit einem Körpergewicht ab 50 kg betrug die Anfangsdosis Brivaracetam 50 mg/Tag. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit wurde die Dosis in wöchentlichen Schritten von 50 mg/Tag bis auf maximal 200 mg/Tag erhöht.

Aus den gepoolten offenen Sicherheits- und PK-Studien zur Zusatztherapie erhielten 186 Kinder mit POS im Alter von 1 Monat bis unter 16 Jahren Brivaracetam. Von diesen wurden 149 über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten, 138 über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten, 123 über einen Zeitraum von ≥ 12 Monaten, 107 über einen Zeitraum von ≥ 24 Monaten und 90 über einen Zeitraum von ≥ 36 Monaten behandelt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brivaracetam eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Epilepsie mit fokalen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption

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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

Brivaracetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. *In vitro* wird die Hydroxylierung von Brivaracetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu der gleichen hydroxylierten Säure abgebaut, überwiegend durch Hydroxylierung der Propyl-Seitenkette des Carbonsäure-Metaboliten (hauptsächlich über CYP2C9). *In vivo* ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-Fache verringert, während Brivaracetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

Elimination

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

Linearität

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte.

In vitro hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2.

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Körpergewicht

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

Geschlecht

Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

Ethnische Zugehörigkeit

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie mit einem 3-wöchigen Evaluierungszeitraum und einer wöchentlich festgelegten 3-stufigen Auftitration mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurden

99 Patienten im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren untersucht. Brivaracetam wurde bei wöchentlich steigenden Dosen von ungefähr 1 mg/kg/Tag, 2 mg/kg/Tag und 4 mg/kg/Tag verabreicht. Alle Dosen waren dem jeweiligen Körpergewicht angepasst und betrugen höchstens 50 mg/Tag, 100 mg/Tag und 200 mg/Tag. Am Ende des Evaluierungszeitraums konnten die Patienten für die Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie geeignet sein, in der sie die Behandlung mit ihrer zuletzt erhaltenen Dosis fortsetzten (siehe Abschnitt 4.8). Die Plasmakonzentrationen verhielten sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis. Basierend auf wenigen Plasmakonzentrationsdaten, die in der 3-wöchigen PK-Studie und der laufenden Langzeit-Follow-up-Studie gesammelt wurden, wurden Populations-Pharmakokinetik-Modelle erstellt. 232 pädiatrische Patienten mit Epilepsie im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren wurden in die Analyse aufgenommen. Die Analyse zeigte, dass Dosen von 5,0 mg/kg/Tag (Körpergewicht 10 kg bis 20 kg) und 4,0 mg/kg/Tag (Körpergewicht 20 kg bis 50 kg) dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergeben wie bei Erwachsenen, die 200 mg/Tag erhalten. Die geschätzte Plasma-Clearance betrug 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h bzw. 3,19 l/h bei Kindern mit einem Körpergewicht von 10 kg, 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg. Im Vergleich dazu wurde die Plasma-Clearance bei erwachsenen Patienten (70 kg Körpergewicht) auf 3,58 l/h geschätzt. Zu Neugeborenen liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen auf kein onkogenes Potenzial hin. Hingegen zeigten die Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, dessen Ursache in einem nicht-genotoxischen Wirkmechanismus gesehen wird, welcher mit einer Phenobarbiton-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition (AUC) bei maximal empfohlener Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in Konzentrationen über, die vergleichbar mit maternalen Plasmakonzentrationen waren.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

Untersuchungen an Jungtieren

Bei jungen Ratten führte Brivaracetam bei 6- bis 15-facher Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition (AUC) bei maximal empfohlener Dosis zu Entwicklungsstörungen (d.h. Mortalität, klinische Zeichen, reduziertes Körpergewicht und geringeres Gehirngewicht). Nebenwirkungen auf die ZNS-Funktion oder die Ergebnisse neuropathologischer und hirn-histopathologischer

Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen bei 6-facher Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition (AUC) mit denen bei erwachsenen Tieren vergleichbar. In keiner dieser Untersuchungen traten unerwünschte Wirkungen auf die normalen Entwicklungs- oder Reifungsendpunkte auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Betadex
Lactose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Briviact 10 mg Filmdabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum

Briviact 25 mg Filmdabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Briviact 50 mg Filmdabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Briviact 75 mg Filmdabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Briviact 100 mg Filmdabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Briviact 10 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen
- Packungen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen

Briviact 25 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen
- Packungen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen

Briviact 50 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen
- Packungen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen

Briviact 75 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen
- Packungen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen

Briviact 100 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen
- Packungen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Oktober 2020

10. STAND DER INFORMATION

<{MM.JJJJ}>
<{TT.MM.JJJJ}>
<{TT.Monat JJJJ}>

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter (ml) enthält 10 mg Brivaracetam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein ml Lösung zum Einnehmen enthält 168 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), 1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218) und maximal 5,5 mg Propylenglycol (E 1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Leicht viskose, klare, farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Arzt sollte die nach Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen. Es wird empfohlen, dass Eltern oder Betreuer Briviact Lösung zum Einnehmen mit der in der Faltschachtel befindlichen Dosierhilfe (10-ml- oder 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) verabreichen.

Die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Dosis soll zweimal täglich in zwei gleich großen Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht werden.

Empfohlene Anfangsdosis	Empfohlene Erhaltungsdosis	Therapeutischer Dosisbereich*
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene		
50 mg/Tag (oder 100 mg/Tag)**	100 mg/Tag	50 – 200 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2 mg/kg/Tag)**	2 mg/kg/Tag	1 – 4 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2,5 mg/kg/Tag)**	2,5 mg/kg/Tag	1 – 5 mg/kg/Tag

* Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis in diesem effektiven Dosisbereich angepasst werden.

** Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit 100 mg Brivaracetam/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2,5 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2,5 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag angepasst werden.

Die Dosis pro Einnahme sollte für den jeweiligen Patienten nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Volumen je Anwendung (ml)} = [\text{Gewicht (kg)} \times \text{Tagesdosis (mg/kg/Tag)}] \times 0,05$$

Briviact Lösung zum Einnehmen wird geliefert mit:

- einer 5-ml-Applikationsspritze (blaue Skala) mit Messstrichen in 0,1 ml-Abstufungen (jeder 0,1 ml-Messstrich entspricht 1 mg Brivaracetam). Ab 0,25 ml sind bis 5 ml weitere Abstufungen (bei 0,25 ml und 0,75 ml) markiert.
- einer 10-ml-Applikationsspritze (schwarze Skala) mit Messstrichen in 0,25 ml-Abstufungen (jeder 0,25 ml-Messstrich entspricht 2,5 mg Brivaracetam).

Der Arzt soll dem Patienten mitteilen, welche Spritze er am besten verwendet.

Wenn die berechnete Dosis pro Einnahme 5 mg (0,5 ml) oder mehr und bis zu 50 mg (5 ml) beträgt, ist die 5-ml-Applikationsspritze zu verwenden.

Wenn die berechnete Dosis pro Einnahme mehr als 50 mg (5 ml) beträgt, ist die größere 10-ml-Applikationsspritze zu verwenden.

Die berechnete Dosis soll auf den nächsten Messstrich gerundet werden. Wenn das berechnete Volumen genau zwischen zwei Messstrichen liegt, ist der höhere Messstrich zu verwenden.

Die folgende Tabelle enthält Beispiele für das Volumen der Lösung zum Einnehmen pro Einnahme in Abhängigkeit von der verordneten Dosis und dem Körpergewicht. Das genaue Volumen der Lösung zum Einnehmen ist nach dem genauen Körpergewicht des Kindes zu berechnen.

Bitte beachten: Die Dosierung muss sich an der Skala der Spritzen orientieren. Beispiel: Wenn ein Patient eine Dosis von 2,15 ml benötigt, muss das zu verabreichende Volumen auf 2,2 ml aufgerundet werden, weil die 5-ml-Applikationsspritze nur 2,1 ml oder 2,2 ml abgeben kann. Ebenso würde ein Volumen von 1,13 ml auf ein zu verabreichendes Volumen von 1,1 ml abgerundet werden.

Volumen der Lösung zum Einnehmen pro Einnahme für Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht ab 50 kg sowie Erwachsene				
Verordnete Dosis	<i>Dosis von 50 mg/Tag</i> 25 mg/ Einnahme	<i>Dosis von 100 mg/Tag</i> 50 mg/ Einnahme	<i>Dosis von 150 mg/Tag</i> 75 mg/ Einnahme	<i>Dosis von 200 mg/Tag</i> 100 mg/ Einnahme
Empfohlene Spritze	5 ml		10 ml	
Körpergewicht	Verabreichtes Volumen		Verabreichtes Volumen	
Ab 50 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

Volumen der Lösung zum Einnehmen pro Einnahme für Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht ab 20 kg bis unter 50 kg				
Verordnete Dosis	<i>Dosis von 1 mg/kg/Tag</i> 0,05 ml/kg/Einnahme (entspricht 0,5 mg/kg/Einnahme)	<i>Dosis von 2 mg/kg/Tag</i> 0,1 ml/kg/ Einnahme (entspricht 1 mg/kg/ Einnahme)	<i>Dosis von 3 mg/kg/Tag</i> 0,15 ml/kg/ Einnahme (entspricht 1,5 mg/kg/ Einnahme)	<i>Dosis von 4 mg/kg/Tag</i> 0,2 ml/kg/ Einnahme (entspricht 2 mg/kg/ Einnahme)
Empfohlene Spritze	5 ml		5 ml oder 10 ml*	
Körpergewicht	Verabreichtes Volumen		Verabreichtes Volumen	
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)
* Für Volumen über 5 ml und bis zu 10 ml soll der Patient angewiesen werden, die 10-ml-Applikationsspritze zu verwenden.				

Volumen der Lösung zum Einnehmen pro Einnahme für Kinder mit einem Gewicht ab 10 kg bis unter 20 kg					
Verordnete Dosis	Dosis von 1 mg/kg/Tag 0,05 ml/kg/ Einnahme (entspricht 0,5 mg/kg/ Einnahme)	Dosis von 2,5 mg/kg/Tag 0,125 ml/kg/ Einnahme (entspricht 1,25 mg/kg/ Einnahme)	Dosis von 3 mg/kg/Tag 0,15 ml/kg/ Einnahme (entspricht 1,5 mg/kg/ Einnahme)	Dosis von 4 mg/kg/Tag 0,2 ml/kg/ Einnahme (entspricht 2 mg/kg/ Einnahme)	Dosis von 5 mg/kg/Tag 0,25 ml/kg/ Einnahme (entspricht 2,5 mg/kg/ Einnahme)
Empfohlene Spritze 5 ml					
Gewicht	Verabreichtes Volumen				
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)

Vergessene Dosen

Wenn Patienten eine Dosis oder mehrere Dosen vergessen haben, wird empfohlen, dass sie - sobald es ihnen wieder einfällt - eine Einzeldosis einnehmen und die darauf folgende Dosis zur gewohnten Zeit abends oder morgens einnehmen. Dadurch kann verhindert werden, dass die Brivaracetam-Konzentration im Plasma unter den wirksamen Spiegel fällt und dass Durchbrüchanfälle auftreten.

Beendigung der Therapie

Falls Brivaracetam bei Patienten ab 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer Verringerung der Tagesdosis um 50 mg pro Woche.

Falls Brivaracetam bei Patienten unter 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte die Dosis pro Woche maximal um die Hälfte reduziert werden, bis eine Dosis von 1 mg/kg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg) beziehungsweise 50 mg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 50 kg) erreicht ist

Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen. Basierend auf Daten bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in allen Stadien werden folgende angepasste Dosen empfohlen, die aufgeteilt in 2 Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden sollen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Alter und Körpergewicht	Empfohlene Anfangsdosis	Empfohlene maximale Tagesdosis
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene	50 mg/Tag	150 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg	1 mg/kg/Tag	3 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg	1 mg/kg/Tag	4 mg/kg/Tag

Pädiatrische Patienten unter 2 Jahren

Die Wirksamkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten jünger als 2 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Brivaracetam Lösung zum Einnehmen kann kurz vor der Einnahme in Wasser oder Saft verdünnt und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Brivaracetam Lösung zum Einnehmen kann mit einer nasogastralen Sonde oder einer PEG-Sonde verabreicht werden.

Die Briviact Lösung zum Einnehmen wird mit einer 5-ml- und 10-ml-Applikationsspritze mit zugehörigem Adapter bereitgestellt.

Hinweise zum Gebrauch sind in der Packungsbeilage enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken und -verhalten

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

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten. Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.8 enthaltenen Daten zu pädiatrischen Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit der Behandlung mit Brivaracetam berichtet. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Brivaracetam sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Brivaracetam Lösung zum Einnehmen enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. sie ist nahezu „natriumfrei“.

Fructose-Intoleranz

Dieses Arzneimittel enthält 168 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) pro ml. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sonstiger Bestandteil, der eine Intoleranz auslösen kann

Die Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218), das allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann.

Brivaracetam Lösung zum Einnehmen enthält Propylenglycol (E 1520).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Levetiracetam

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

Wechselwirkung mit Alkohol

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Brivaracetam

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

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet. Es gibt begrenzte klinische Daten, die nahelegen, dass die gleichzeitige Gabe von Cannabidiol die Brivaracetam-Plasmaexposition erhöhen kann. Dies geschieht möglicherweise durch die Hemmung von CYP2C19, allerdings ist die klinische Relevanz unklar.

Rifampicin

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

Antiepileptika mit starker Enzyminduktion

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

Andere Enzyminduktoren

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

Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel

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

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

Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antiepileptika wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase-2-3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der placebokontrollierten klinischen Phase-2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien (für die Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Topiramat) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 1 zusammengefasst (eine Zunahme wird dargestellt mit „↑“, eine Abnahme wird dargestellt mit „↓“, der Bereich unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve wird dargestellt als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration wird dargestellt als C_{\max}).

Tabelle 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika

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

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

Carbamazepin

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

Orale Kontrazeptiva

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ärzte sollten mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Brivaracetam einnehmen, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft).

Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Brivaracetam erneut sorgfältig abgewogen werden.

Schwangerschaft

Risiko in Bezug auf Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

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

Risiko in Bezug auf Brivaracetam

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

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

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

Stillzeit

Brivaracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinepoxid, der in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 10 %) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3 %) und Schwindel (11 %). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue mit höherer Inzidenz berichtet.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der Sicherheitsdatenbank zu 3 placebokontrollierten klinischen Studien mit festgelegter Dosis für Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren festgestellt wurden und solche, die nach der Markteinführung berichtet wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Influenza
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Typ-I-Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom ⁽¹⁾
Allgemeine Erkrankungen und	Häufig	Fatigue

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Beschwerden am Verabreichungsort		

⁽¹⁾ In Erfahrungen nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie wurde bei 0,5 % (6/1 099) der Brivaracetam-Patienten und 0 % (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam-Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1 099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer kleinen Anzahl von Brivaracetam-Patienten (9/3 022) sind während der klinischen Entwicklung Reaktionen aufgetreten, die auf Allergien vom Soforttyp (Typ I) hindeuten.

Kinder und Jugendliche

Das bei Kindern ab 1 Monat beobachtete Sicherheitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein. In offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudien wurden Suizidgedanken bei 4,7 % der pädiatrischen Patienten (untersucht ab 6 Jahren, häufiger bei Jugendlichen) im Vergleich zu 2,4 % bei Erwachsenen berichtet. Darüber hinaus wurden Verhaltensstörungen bei 24,8 % der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 15,1 % bei Erwachsenen berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Absetzen der Medikation. Eine zusätzliche bei Kindern berichtete Nebenwirkung war die psychomotorische Hyperaktivität (4,7 %).

Es wurde kein spezifisches Muster unerwünschter Ereignisse (UE) bei Kindern ab 1 Monat bis unter 4 Jahren im Vergleich zu älteren pädiatrischen Patientengruppen entdeckt. Es gab keine signifikanten Sicherheitsinformationen, die auf eine höhere Inzidenz eines bestimmten UE in dieser Altersgruppe hindeuten. Da nur begrenzte Daten bei Kindern im Alter unter 2 Jahren vorliegen, ist Brivaracetam für diesen Altersbereich nicht indiziert. Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Neugeborenen vor.

Ältere Probanden

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden gemeldet, der eine Einzeldosis von 1 400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung gemeldet: Übelkeit, Vertigo, Gleichgewichtsstörung, Angst, Müdigkeit, Reizbarkeit, Aggressionen, Schlaflosigkeit, Depressionen und Suizidgedanken. Im Allgemeinen stimmten die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung mit den bekannten Nebenwirkungen überein.

Behandlung einer Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (Partial Onset Seizures (POS)) wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studien mit fixer Dosis bei Probanden im Alter ab 16 Jahren festgestellt. Die tägliche Brivaracetam-Dosis lag in diesen Studien zwischen 5 und 200 mg/Tag. Sämtliche Studien beinhalteten eine 8-wöchige Baseline, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase ohne Auftitrierung. 1 558 Patienten erhielten die Prüfmedikation, 1 099 davon Brivaracetam. Die Einschlusskriterien der Studie erforderten, dass die Patienten unkontrollierte fokale Anfälle trotz einer Behandlung mit gleichzeitig entweder 1 oder 2 Antiepileptika hatten. In der Baseline mussten bei den Patienten mindestens 8 fokale Anfälle aufgetreten sein. Die primären Endpunkte in den Phase-3-Studien waren die prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Placebo und die 50%ige Responderrate definiert als 50%ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline. Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie waren Carbamazepin (40,6 %), Lamotrigin (25,2 %), Valproat (20,5 %), Oxcarbazepin (16,0 %), Topiramate (13,5 %), Phenytoin (10,2 %) und Levetiracetam (9,8 %). Die Anfallshäufigkeit bei Baseline über alle 3 Studien war im Median 9 Anfälle in 28 Tagen. Die Epilepsiedauer betrug bei den Patienten im Mittel etwa 23 Jahre.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt gesehen, war Brivaracetam in einer Dosis zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag wirksam als Zusatzbehandlung für fokale Anfälle bei Patienten im Alter ab 16 Jahren.

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

Studie	Placebo	Brivaracetam * Statistisch signifikant (p-Wert)		
		50 mg/ Tag	100 mg/ Tag	200 mg/ Tag
Studie N01253 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50 % Responderrate	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	22,0* (p = 0,004)	~	~
Studie N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responderrate	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p = 0,023)	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	9,2 (p = 0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p = 0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % Responderrate	21,6	~	38,9* (p < 0,001)	37,8* (p < 0,001)
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

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

~ Dosis nicht untersucht

* Statistisch signifikant

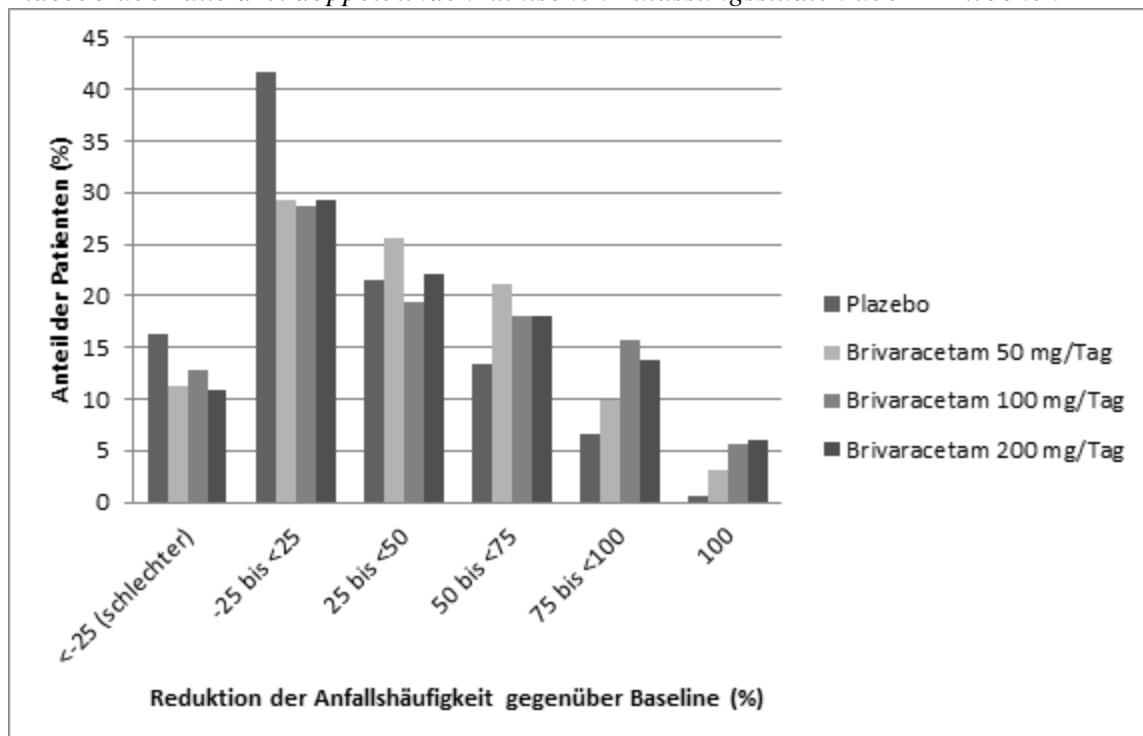
⁽¹⁾ Annähernd 20 % der Patienten erhielten gleichzeitig Levetiracetam

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

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

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

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



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

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

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

Behandlung mit Levetiracetam

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

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

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Offene Erweiterungsstudien

Über alle Studien wurden 81,7 % der Patienten, welche die randomisierten Studien abgeschlossen hatten, in die offenen Langzeiterweiterungsstudien aufgenommen. Seit Eintritt in die randomisierten Studien waren 5,3 % der Probanden, die Brivaracetam 6 Monate lang erhalten hatten (n=1 500), anfallsfrei, verglichen mit 4,6 % und 3,7 % der Probanden, bei denen die Einnahme über 12 Monate (n=1 188) bzw. 24 Monate (n=847) erfolgte. Da ein großer Anteil der Probanden (26 %) die offenen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit beendete, könnte ein Selektionsbias aufgetreten sein, da die Probanden, die in der Studie verblieben, besser auf die Behandlung ansprachen als diejenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten.

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ab 2 Jahren zeigen fokale Anfälle eine ähnliche Pathophysiologie wie bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die Erfahrungen mit Antiepileptika legen nahe, dass die Ergebnisse von Wirksamkeitsstudien bei Erwachsenen auf Kinder ab einem Alter von 2 Jahren extrapoliert werden können, sofern die pädiatrischen Dosisanpassungen bestätigt wurden und die Sicherheit nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.2 und 4.8). Die Dosierungen bei Patienten ab 2 Jahren wurden durch gewichtsbezogene Dosisanpassungen definiert, um ähnliche Plasmakonzentrationen zu erreichen, wie sie bei Erwachsenen unter wirksamen Dosen beobachtet wurden (Abschnitt 5.2).

Eine unkontrollierte, offene Langzeit-Sicherheitsstudie schloss Kinder (von 1 Monat bis unter 16 Jahren) ein, die nach Abschluss der PK-Studie (siehe Abschnitt 5.2) die Behandlung fortsetzten, Kinder, die nach Abschluss der i.v.(intravenös)-Sicherheitsstudie die Behandlung fortsetzten, sowie Kinder, die direkt in die Sicherheitsstudie aufgenommen wurden. Kinder, die direkt aufgenommen wurden, erhielten eine Anfangsdosis Brivaracetam von 1 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit wurde die Dosis auf bis zu 5 mg/kg/Tag erhöht, indem sie in wöchentlichen Abständen verdoppelt wurde. Kein Kind erhielt eine Dosis von mehr als 200 mg/Tag. Bei Kindern mit einem Körpergewicht ab 50 kg betrug die Anfangsdosis Brivaracetam 50 mg/Tag. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit wurde die Dosis in wöchentlichen Schritten von 50 mg/Tag bis auf maximal 200 mg/Tag erhöht.

Aus den gepoolten, offenen Sicherheits- und PK-Studien zur Zusatztherapie erhielten 186 Kinder mit POS im Alter von 1 Monat bis unter 16 Jahren Brivaracetam. Von diesen wurden 149 über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten, 138 über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten, 123 über einen Zeitraum von ≥ 12 Monaten, 107 über einen Zeitraum von ≥ 24 Monaten und 90 über einen Zeitraum von ≥ 36 Monaten behandelt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brivaracetam eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Epilepsie mit fokalen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Brivaracetam Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Lösung zur intravenösen Injektion weisen dieselbe AUC auf, während die maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Anwendung etwas höher ist. Die Pharmakokinetik von Brivaracetam ist linear und zeitunabhängig, mit einer niedrigen

intra- und interindividuellen Variabilität, außerdem ist die Resorption vollständig, die Proteinbindung sehr niedrig, die Ausscheidung über die Nieren erfolgt nach ausgiebiger Biotransformation und es hat pharmakologisch nicht aktive Metaboliten.

Resorption

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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

Brivaracetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. *In vitro* wird die Hydroxylierung von Brivaracetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu der gleichen hydroxylierten Säure abgebaut, überwiegend durch Hydroxylierung der Propyl-Seitenkette des Carbonsäure-Metaboliten (hauptsächlich über CYP2C9). *In vivo* ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-Fache verringert, während Brivaracetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

Elimination

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

Linearität

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte.

In vitro hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2.

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Körpergewicht

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

Geschlecht

Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

Ethnische Zugehörigkeit

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie mit einem 3-wöchigen Evaluierungszeitraum und einer wöchentlich festgelegten 3-stufigen Auftitration mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurden 99 Patienten im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren untersucht. Brivaracetam wurde bei wöchentlich steigenden Dosen von ungefähr 1 mg/kg/Tag, 2 mg/kg/Tag und 4 mg/kg/Tag verabreicht. Alle Dosen

waren dem jeweiligen Körpergewicht angepasst und betrugen höchstens 50 mg/Tag, 100 mg/Tag und 200 mg/Tag. Am Ende des Evaluierungszeitraums konnten die Patienten für die Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie geeignet sein, in der sie die Behandlung mit ihrer zuletzt erhaltenen Dosis fortsetzten (siehe Abschnitt 4.8). Die Plasmakonzentrationen verhielten sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis. Basierend auf wenigen Plasmakonzentrationsdaten, die in der 3-wöchigen PK-Studie und der laufenden Langzeit-Follow-up-Studie gesammelt wurden, wurden Populations-Pharmakokinetik-Modelle erstellt. 232 pädiatrische Patienten mit Epilepsie im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren wurden in die Analyse aufgenommen. Die Analyse zeigte, dass Dosen von 5,0 mg/kg/Tag (Körpergewicht 10 kg bis 20 kg) und 4,0 mg/kg/Tag (Körpergewicht 20 kg bis 50 kg) dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergeben wie bei Erwachsenen, die 200 mg/Tag erhalten. Die geschätzte Plasma-Clearance betrug 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h bzw. 3,19 l/h bei Kindern mit einem Körpergewicht von 10 kg, 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg. Im Vergleich dazu wurde die Plasma-Clearance bei erwachsenen Patienten (70 kg Körpergewicht) auf 3,58 l/h geschätzt. Zu Neugeborenen liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen auf kein onkogenes Potenzial hin. Hingegen zeigten die Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, dessen Ursache in einem nicht-genotoxischen Wirkmechanismus gesehen wird, welcher mit einer Phenobarbiton-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition (AUC) bei maximal empfohlener Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in Konzentrationen über, die vergleichbar mit maternalen Plasmakonzentrationen waren.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

Untersuchungen an Jungtieren

Bei jungen Ratten führte Brivaracetam bei 6- bis 15-facher Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition (AUC) bei maximal empfohlener Dosis zu Entwicklungsstörungen (d.h. Mortalität, klinische Zeichen, reduziertes Körpergewicht und geringeres Gehirngewicht). Nebenwirkungen auf die ZNS-Funktion oder die Ergebnisse neuropathologischer und hirn-histopathologischer Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen bei 6-facher Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition (AUC) mit

denen bei erwachsenen Tieren vergleichbar. In keiner dieser Untersuchungen traten unerwünschte Wirkungen auf die normalen Entwicklungs- oder Reifungsendpunkte auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218)
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Sucralose
Sorbitol-Lösung (Ph.Eur.) (E 420)
Glycerol (E 422)
Himbeer-Aroma (Propylenglycol (E 1520) 90 % - 98 %)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre
Nach Anbruch: 8 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

300 ml Braunglasflasche (Typ III) mit weißem, kindergesichertem Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel mit einer 5-ml- (blaue Skala) und einer 10-ml-Applikationsspritze (schwarze Skala) für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen, Polyethylen) und einem Adapter für die Spritze (Polyethylen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes (verdünntes oder unverdünntes) Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Oktober 2020

10. STAND DER INFORMATION

<{MM.JJJJ}>

<{TT.MM.JJJJ}>

<{TT.Monat JJJJ}>

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter (ml) enthält 10 mg Brivaracetam.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 50 mg Brivaracetam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung ist eine alternative Art der Anwendung für Patienten, bei denen eine orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist. Es liegen keine Erfahrungen für eine zweimal tägliche intravenöse Anwendung von Brivaracetam für einen Zeitraum von mehr als 4 Tagen vor.

Die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Dosis soll zweimal täglich in zwei gleich großen Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht werden.

Empfohlene Anfangsdosis	Empfohlene Erhaltungsdosis	Therapeutischer Dosisbereich*
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene		
50 mg/Tag (oder 100 mg/Tag)**	100 mg/Tag	50 – 200 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2 mg/kg/Tag)**	2 mg/kg/Tag	1 – 4 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2,5 mg/kg/Tag)**	2,5 mg/kg/Tag	1 – 5 mg/kg/Tag

* Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis in diesem effektiven Dosisbereich angepasst werden.

** Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle

Erwachsene

Die Behandlung mit Brivaracetam kann entweder über eine intravenöse oder eine orale Anwendung begonnen werden. Bei der Umstellung von der oralen auf die intravenöse Anwendung oder umgekehrt sollten die tägliche Gesamtdosis und die Anwendungshäufigkeit beibehalten werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit 100 mg Brivaracetam/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2,5 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2,5 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag angepasst werden.

Vergessene Dosen

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

Beendigung der Therapie

Falls Brivaracetam bei Patienten ab 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer Verringerung der Tagesdosis um 50 mg pro Woche.

Falls Brivaracetam bei Patienten unter 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte die Dosis pro Woche maximal um die Hälfte reduziert werden, bis eine Dosis von 1 mg/kg/Tag (bei Patienten mit einem

Körpergewicht unter 50 kg) beziehungsweise 50 mg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 50 kg) erreicht ist.

Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen. Basierend auf Daten bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in allen Stadien werden folgende angepasste Dosen empfohlen, die aufgeteilt in 2 Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden sollen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Alter und Körpergewicht	Empfohlene Anfangsdosis	Empfohlene maximale Tagesdosis
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene	50 mg/Tag	150 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg	1 mg/kg/Tag	3 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg	1 mg/kg/Tag	4 mg/kg/Tag

Pädiatrische Patienten unter 2 Jahren

Die Wirksamkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten jünger als 2 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken und -verhalten

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

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten. Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.8 enthaltenen Daten zu pädiatrischen Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit der Behandlung mit Brivaracetam berichtet. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Brivaracetam sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 19,1 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Levetiracetam

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

Wechselwirkung mit Alkohol

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Brivaracetam

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

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet. Es gibt begrenzte klinische Daten, die nahelegen, dass die gleichzeitige Gabe von Cannabidiol die Brivaracetam-Plasmaexposition erhöhen kann. Dies geschieht möglicherweise durch die Hemmung von CYP2C19, allerdings ist die klinische Relevanz unklar.

Rifampicin

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

Antiepileptika mit starker Enzyminduktion

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

Andere Enzyminduktoren

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

Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel

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

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Brivaracetam die CYP450-Isoformen außer CYP2C19 nicht oder kaum hemmte. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Diazepam), erhöhen. Bei *In-vitro*-Untersuchungen induzierte Brivaracetam nicht CYP1A1/2, aber CYP3A4 und CYP2B6. *In vivo* wurde keine Induktion von CYP3A4 gefunden (siehe zuvor Midazolam). Eine Induktion von CYP2B6 wurde *in vivo* nicht untersucht. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über

CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Efavirenz), erniedrigen. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zur Bestimmung der möglichen Hemmwirkungen auf Transporter ließen den Schluss zu, dass es keine klinisch relevanten Wirkungen gab, außer für OAT3. *In vitro* hemmt Brivaracetam OAT3 mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration, die 42-fach höher als die C_{\max} der klinisch höchsten Dosis ist. Brivaracetam 200 mg/Tag kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen.

Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antiepileptika wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase-2-3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der placebokontrollierten klinischen Phase-2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien (für die Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Topiramat) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 1 zusammengefasst (eine Zunahme wird dargestellt mit „↑“, eine Abnahme wird dargestellt mit „↓“, der Bereich unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve wird dargestellt als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration wird dargestellt als C_{\max}).

Tabelle 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika

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

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

Carbamazepin

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

Orale Kontrazeptiva

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Risiko in Bezug auf Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

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

Risiko in Bezug auf Brivaracetam

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

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

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

Stillzeit

Brivaracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinepoxid, der

in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 10 %) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3 %) und Schwindel (11 %). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue mit höherer Inzidenz berichtet.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der Sicherheitsdatenbank zu 3 placebokontrollierten klinischen Studien mit festgelegter Dosis für Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren festgestellt wurden und solche, die nach der Markteinführung berichtet wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Influenza
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Typ-I-Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom ⁽¹⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue

⁽¹⁾ In Erfahrungen nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie wurde bei 0,5 % (6/1 099) der Brivaracetam-Patienten und 0 % (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam-Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1 099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer kleinen Anzahl von Brivaracetam-Patienten (9/3 022) sind während der klinischen Entwicklung Reaktionen aufgetreten, die auf Allergien vom Soforttyp (Typ I) hindeuten.

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

Kinder und Jugendliche

Das bei Kindern ab 1 Monat beobachtete Sicherheitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein. In offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudien wurden Suizidgedanken bei 4,7 % der pädiatrischen Patienten (untersucht ab 6 Jahren, häufiger bei Jugendlichen) im Vergleich zu 2,4 % bei Erwachsenen berichtet. Darüber hinaus wurden Verhaltensstörungen bei 24,8 % der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 15,1 % bei Erwachsenen berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Absetzen der Medikation. Eine zusätzliche bei Kindern berichtete Nebenwirkung war die psychomotorische Hyperaktivität (4,7 %).

Es wurde kein spezifisches Muster unerwünschter Ereignisse (UE) bei Kindern ab 1 Monat bis unter 4 Jahren im Vergleich zu älteren pädiatrischen Patientengruppen entdeckt. Es gab keine signifikanten Sicherheitsinformationen, die auf eine höhere Inzidenz eines bestimmten UE in dieser Altersgruppe hindeuten. Da nur begrenzte Daten bei Kindern im Alter unter 2 Jahren vorliegen, ist Brivaracetam für diesen Altersbereich nicht indiziert. Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Neugeborenen vor.

Ältere Probanden

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden gemeldet, der eine Einzeldosis von 1 400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung gemeldet: Übelkeit, Vertigo, Gleichgewichtsstörung, Angst, Müdigkeit, Reizbarkeit, Aggressionen, Schlaflosigkeit, Depressionen und Suizidgedanken. Im Allgemeinen stimmten die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung mit den bekannten Nebenwirkungen überein.

Behandlung einer Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (Partial Onset Seizures (POS)) wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studien mit fixer Dosis bei Probanden im Alter ab 16 Jahren festgestellt. Die tägliche Brivaracetam-Dosis lag in diesen Studien zwischen 5 und 200 mg/Tag. Sämtliche Studien beinhalteten eine 8-wöchige Baseline, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase ohne Auftitrierung.

1 558 Patienten erhielten die Prüfmedikation, 1 099 davon Brivaracetam. Die Einschlusskriterien der Studie erforderten, dass die Patienten unkontrollierte fokale Anfälle trotz einer Behandlung mit gleichzeitig entweder 1 oder 2 Antiepileptika hatten. In der Baseline mussten bei den Patienten mindestens 8 fokale Anfälle aufgetreten sein. Die primären Endpunkte in den Phase-3-Studien waren die prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Placebo und die 50%ige Responderrate definiert als 50%ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline. Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie waren Carbamazepin (40,6 %), Lamotrigin (25,2 %), Valproat (20,5 %), Oxcarbazepin (16,0 %), Topiramamat (13,5 %), Phenytoin (10,2 %) und Levetiracetam (9,8 %). Die Anfallshäufigkeit bei Baseline über alle 3 Studien war im Median 9 Anfälle in 28 Tagen. Die Epilepsiedauer betrug bei den Patienten im Mittel etwa 23 Jahre.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt gesehen, war Brivaracetam in einer Dosis zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag wirksam als Zusatzbehandlung für fokale Anfälle bei Patienten im Alter ab 16 Jahren.

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

Studie	Placebo	Brivaracetam		
		* Statistisch signifikant (p-Wert)		
		50 mg/ Tag	100 mg/ Tag	200 mg/ Tag
Studie N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50 % Responderrate	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	22,0* (p = 0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responderrate	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p = 0,023)	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	9,2 (p = 0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p = 0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % Responderrate	21,6	~	38,9* (p < 0,001)	37,8* (p < 0,001)
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

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

~ Dosis nicht untersucht

* Statistisch signifikant

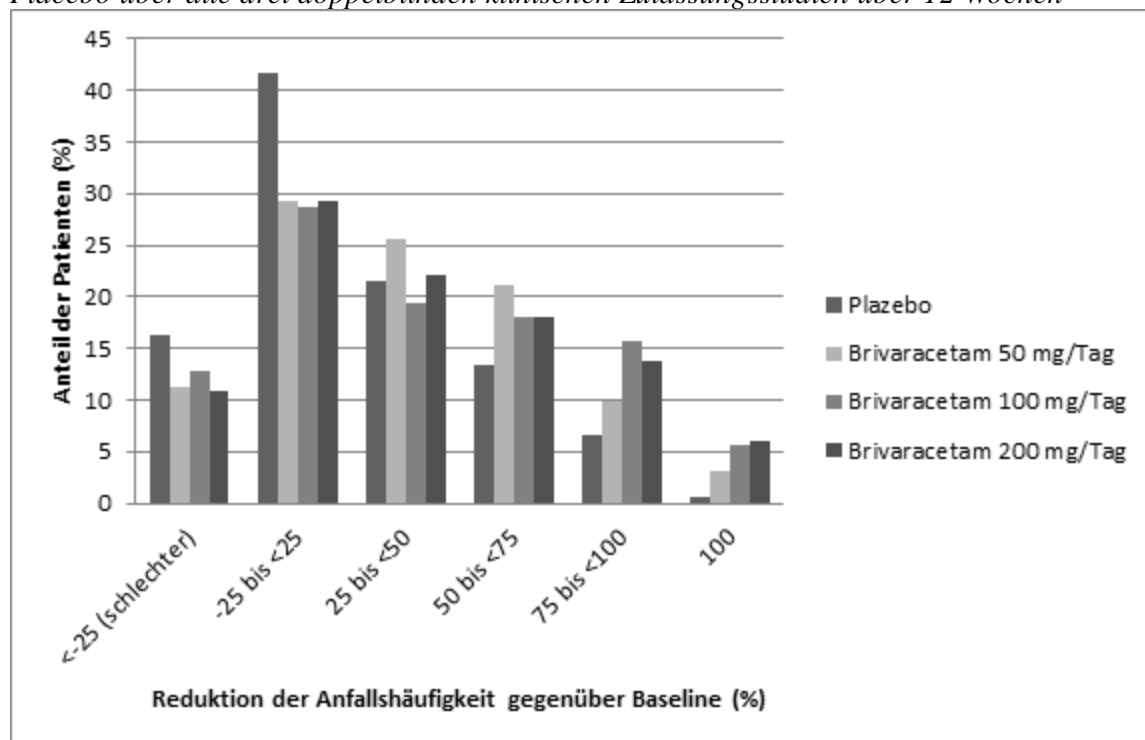
(1) Annähernd 20 % der Patienten erhielten gleichzeitig Levetiracetam

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

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

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

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



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

Eine Verbesserung der prozentualen Reduktion der medianen Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline wurde bei Patienten mit Anfällen vom Typ IC (sekundär generalisierte tonisch-

klonische Anfälle) unter Behandlung mit Brivaracetam beobachtet (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) und 82,1 % (n=75) der Patienten unter Behandlung mit Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag, verglichen mit Placebo 33,3 % (n=115)).

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

Behandlung mit Levetiracetam

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

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

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Offene Erweiterungsstudien

Über alle Studien wurden 81,7 % der Patienten, welche die randomisierten Studien abgeschlossen hatten, in die offenen Langzeiterweiterungsstudien aufgenommen. Seit Eintritt in die randomisierten Studien waren 5,3 % der Probanden, die Brivaracetam 6 Monate lang erhalten hatten (n=1 500), anfallsfrei, verglichen mit 4,6 % und 3,7 % der Probanden, bei denen die Einnahme über 12 Monate (n=1 188) bzw. 24 Monate (n=847) erfolgte. Da ein großer Anteil der Probanden (26 %) die offenen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit beendete, könnte ein Selektionsbias aufgetreten sein, da die Probanden, die in der Studie verblieben, besser auf die Behandlung ansprachen als diejenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten.

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ab 2 Jahren zeigen fokale Anfälle eine ähnliche Pathophysiologie wie bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die Erfahrungen mit Antiepileptika legen nahe, dass die Ergebnisse von Wirksamkeitsstudien bei Erwachsenen auf Kinder ab einem Alter von 2 Jahren extrapoliert werden können, sofern die pädiatrischen Dosisanpassungen bestätigt wurden und die Sicherheit nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.2 und 4.8). Die Dosierungen bei Patienten ab 2 Jahren wurden durch gewichtsbezogene Dosisanpassungen definiert, um ähnliche Plasmakonzentrationen zu erreichen, wie sie bei Erwachsenen unter wirksamen Dosen beobachtet wurden (Abschnitt 5.2).

Eine unkontrollierte, offene Langzeit-Sicherheitsstudie schloss Kinder (von 1 Monat bis unter 16 Jahren) ein, die nach Abschluss der PK-Studie (siehe Abschnitt 5.2) die Behandlung fortsetzten, Kinder, die nach Abschluss der i.v.(intravenös)-Sicherheitsstudie die Behandlung fortsetzten, sowie Kinder, die direkt in die Sicherheitsstudie aufgenommen wurden. Kinder, die direkt aufgenommen wurden, erhielten eine Anfangsdosis Brivaracetam von 1 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit wurde die Dosis auf bis zu 5 mg/kg/Tag erhöht, indem sie in wöchentlichen Abständen

verdoppelt wurde. Kein Kind erhielt eine Dosis von mehr als 200 mg/Tag. Bei Kindern mit einem Körpergewicht ab 50 kg betrug die Anfangsdosis Brivaracetam 50 mg/Tag. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit wurde die Dosis in wöchentlichen Schritten von 50 mg/Tag bis auf maximal 200 mg/Tag erhöht.

Aus den gepoolten, offenen Sicherheits- und PK-Studien zur Zusatztherapie erhielten 186 Kinder mit POS im Alter von 1 Monat bis unter 16 Jahren Brivaracetam. Von diesen wurden 149 über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten, 138 über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten, 123 über einen Zeitraum von ≥ 12 Monaten, 107 über einen Zeitraum von ≥ 24 Monaten und 90 über einen Zeitraum von ≥ 36 Monaten behandelt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brivaracetam eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Epilepsie mit fokalen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Brivaracetam Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Lösung zur intravenösen Injektion weisen dieselbe AUC auf, während die maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Anwendung etwas höher ist. Die Pharmakokinetik von Brivaracetam ist linear und zeitunabhängig, mit einer niedrigen intra- und interindividuellen Variabilität, außerdem ist die Resorption vollständig, die Proteinbindung sehr niedrig, die Ausscheidung über die Nieren erfolgt nach ausgiebiger Biotransformation und es hat pharmakologisch nicht aktive Metaboliten.

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Brivaracetam rasch und vollständig resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 100 %. Der t_{\max} für Tabletten, die ohne Nahrung eingenommen werden, beträgt im Median 1 Stunde (t_{\max} -Bereich liegt bei 0,25 bis 3 Std.). Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamte die Resorptionsrate (im Median t_{\max} 3 Std.) und reduzierte die maximale Plasmakonzentration (37 % niedriger) von Brivaracetam, während das Ausmaß der Resorption unverändert blieb.

Verteilung

Brivaracetam wird schwach (≤ 20 %) an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5 l/kg; dieser Wert kommt dem des gesamten Körperwassers recht nahe. Aufgrund seiner Lipophilie (Log P) verfügt Brivaracetam über eine hohe Membranpermeabilität.

Biotransformation

Brivaracetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. *In vitro* wird die Hydroxylierung von Brivaracetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu der gleichen hydroxylierten Säure abgebaut, überwiegend durch Hydroxylierung der Propyl-Seitenkette des Carbonsäure-Metaboliten (hauptsächlich über CYP2C9). *In vivo* ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-Fache verringert, während Brivaracetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

Elimination

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

Linearität

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte.

In vitro hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2.

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Körpergewicht

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

Geschlecht

Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

Ethnische Zugehörigkeit

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie mit einem 3-wöchigen Evaluierungszeitraum und einer wöchentlich festgelegten, 3-stufigen Auftitration mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurden 99 Patienten im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren untersucht. Brivaracetam wurde bei wöchentlich steigenden Dosen von ungefähr 1 mg/kg/Tag, 2 mg/kg/Tag und 4 mg/kg/Tag verabreicht. Alle Dosen waren dem jeweiligen Körpergewicht angepasst und betrugen höchstens 50 mg/Tag, 100 mg/Tag und 200 mg/Tag. Am Ende des Evaluierungszeitraums konnten die Patienten für die Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie geeignet sein, in der sie die Behandlung mit ihrer zuletzt erhaltenen Dosis fortsetzten (siehe Abschnitt 4.8). Die Plasmakonzentrationen verhielten sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis. Basierend auf wenigen Plasmakonzentrationsdaten, die in der 3-wöchigen PK-Studie und der laufenden Langzeit-Follow-up-Studie gesammelt wurden, wurden Populations-Pharmakokinetik-Modelle erstellt. 232 pädiatrische Patienten mit Epilepsie im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren wurden in die Analyse aufgenommen. Die Analyse zeigte, dass Dosen von 5,0 mg/kg/Tag (Körpergewicht 10 kg bis 20 kg) und 4,0 mg/kg/Tag (Körpergewicht 20 kg bis 50 kg) dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergeben wie bei Erwachsenen, die 200 mg/Tag erhalten. Die geschätzte Plasma-Clearance betrug 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h bzw. 3,19 l/h bei Kindern mit einem Körpergewicht von 10 kg, 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg. Im Vergleich dazu wurde die Plasma-Clearance bei erwachsenen Patienten (70 kg Körpergewicht) auf 3,58 l/h geschätzt. Zu Neugeborenen liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, dessen Ursache in einem nicht-genotoxischen Wirkmechanismus gesehen wird, welcher mit einer Phenobarbiton-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition (AUC) bei maximal empfohlener Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in Konzentrationen über, die vergleichbar mit maternalen Plasmakonzentrationen waren.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

Untersuchungen an Jungtieren

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Eine Faltschachtel enthält 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Bei Anwesenheit von Partikeln oder Verfärbung darf das Arzneimittel nicht verwendet werden. Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung ist physikalisch kompatibel und chemisch stabil, wenn es mit den folgenden Verdünnungsmitteln gemischt wird.

Verdünnungsmittel

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Oktober 2020

10. STAND DER INFORMATION

<{MM.JJJ}>

<{TT.MM.JJJ}>

<{TT.Monat JJJ}>

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 10 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
56 Filmtabletten
100 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/001 14 Filmtabletten
EU/1/15/1073/002 56 Filmtabletten
EU/1/15/1073/003 100 x 1 Filmtablette
EU/1/15/1073/023 14 x 1 Filmtablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 10 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/004 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 10 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 10 mg Tabletten
Brivaracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

(Nicht bei Packungsgrößen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 25 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
56 Filmtabletten
100 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/005 14 Filmtabletten
EU/1/15/1073/006 56 Filmtabletten
EU/1/15/1073/007 100 x 1 Filmtablette
EU/1/15/1073/024 14 x 1 Filmtablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 25 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/008 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 25 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 25 mg Tabletten
Brivaracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

(Nicht bei Packungsgrößen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 50 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
56 Filmtabletten
100 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/009 14 Filmtabletten
EU/1/15/1073/010 56 Filmtabletten
EU/1/15/1073/011 100 x 1 Filmtablette
EU/1/15/1073/025 14 x 1 Filmtablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 50 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/012 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 50 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 50 mg Tabletten
Brivaracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

(Nicht bei Packungsgrößen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 75 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
56 Filmtabletten
100 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/013 14 Filmtabletten
EU/1/15/1073/014 56 Filmtabletten
EU/1/15/1073/015 100 x 1 Filmtablette
EU/1/15/1073/026 14 x 1 Filmtablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 75 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/016 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 75 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 75 mg Tabletten
Brivaracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

(Nicht bei Packungsgrößen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 100 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
56 Filmtabletten
100 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/017 14 Filmtabletten
EU/1/15/1073/018 56 Filmtabletten
EU/1/15/1073/019 100 x 1 Filmtablette
EU/1/15/1073/027 14 x 1 Filmtablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 100 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/020 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 100 mg Filmtabletten
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat und Lactose.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 100 mg Tabletten
Brivaracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

(Nicht bei Packungsgrößen mit 14 x 1 und 100 x 1 Filmtablette)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
UMKARTON / FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol-Lösung (Ph.Eur.) (E 420), Propylenglycol (E 1520) und Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218).

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen *(Nur für den Umkarton)*

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

300 ml

Zwei Applikationsspritzen (5 ml und 10 ml) mit 2 Adaptern für Zubereitungen zum Einnehmen sind im Umkarton enthalten. Fragen Sie Ihren Arzt, welche der Applikationsspritzen Sie verwenden sollen.

Applikationsspritzen 10 ml und 5 ml *(als farbige Symbole – nur für den Umkarton)*

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 8 Monaten aufbrauchen.

Geöffnet am *(Nur für den Umkarton)*

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60 (*Adresse nur für den Umkarton*)

B-1070 Bruxelles

Belgien (*Name und Adresse nur für den Umkarton, Logo auf Karton und Etikett*)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/021

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Briviact 10 mg/ml (*Nur für den Umkarton*)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (*Nur für den Umkarton*)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

(*Nur für den Umkarton*)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Brivaracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Injektions-/Infusionslösung enthält 10 mg Brivaracetam.
Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 50 mg Brivaracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

50 mg/5 ml
10 Durchstechflaschen Injektions-/Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1073/022

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Brivaracetam
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg/5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Briviact 10 mg Filmtabletten
Briviact 25 mg Filmtabletten
Briviact 50 mg Filmtabletten
Briviact 75 mg Filmtabletten
Briviact 100 mg Filmtabletten
Brivaracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Briviact beachten?
3. Wie ist Briviact einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Briviact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?

Was Briviact ist

Briviact enthält den Wirkstoff Brivaracetam, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln mit dem Namen „Antiepileptika“ gehört. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

Wofür Briviact angewendet wird

- Briviact wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren angewendet.
- Es wird zur Behandlung einer Epilepsieform mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung angewendet.
- Fokale Anfälle sind Anfälle, die auf einer Seite des Gehirns beginnen. Diese fokalen Anfälle können sich ausbreiten und größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns beeinträchtigen, das wird „sekundäre Generalisierung“ genannt.
- Ihnen wurde dieses Arzneimittel verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
- Briviact wird zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Briviact beachten?

Briviact darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Brivaracetam, andere ähnliche chemische Verbindungen wie Levetiracetam oder Piracetam oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Briviact einnehmen.
- wenn Sie nach der Einnahme von Briviact jemals einen schweren Hautausschlag oder Schälen der Haut, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund hatten.
Über schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Briviact berichtet. Beenden Sie die Anwendung von

Briviact und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome dieser schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Briviact einnehmen, wenn

- Sie daran denken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Eine geringe Anzahl von Menschen, die mit Antiepileptika wie Briviact behandelt wurden, dachte daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwann einmal solche Gedanken haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Sie Leberprobleme haben, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis anpasst.

Kinder

Briviact wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Einnahme von Briviact zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Insbesondere wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, denn es könnte sein, dass Ihr Arzt Ihre Briviact-Dosis anpassen muss:

- Rifampicin – ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Johanniskraut (auch *Hypericum perforatum* genannt) – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen sowie anderen Erkrankungen.

Einnahme von Briviact zusammen mit Alkohol

- Der Konsum von Alkohol in Verbindung mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen.
- Wenn Sie Alkohol trinken, während Sie Briviact einnehmen, kann die negative Wirkung von Alkohol verstärkt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollen die Anwendung von Verhütungsmitteln mit ihrem Arzt besprechen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, wird die Einnahme von Briviact nicht empfohlen, da die Wirkung von Briviact auf die Schwangerschaft und das Ungeborene nicht bekannt ist.

Das Stillen Ihres Kindes während der Einnahme von Briviact wird nicht empfohlen, da Briviact in die Muttermilch übergeht.

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie die Behandlung abbrechen, könnten Sie mehr Anfälle bekommen und Ihrem Baby schaden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

- Möglicherweise fühlen Sie sich unter der Einnahme von Briviact schläfrig, schwindelig oder müde.
- Diese Wirkungen treten eher zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung auf.
- Führen Sie kein Fahrzeug oder fahren Sie kein Fahrrad und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie wissen, wie das Arzneimittel auf Sie wirkt.

Briviact enthält Lactose und Natrium

Briviact Filmtabletten enthalten:

- Lactose (eine Zuckerart) – Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
- Natrium – Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Briviact einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Andere Darreichungsformen dieses Arzneimittels können für bestimmte Patienten, z. B. Kinder, besser geeignet sein, beispielsweise wenn die Tabletten nicht als Ganzes geschluckt werden können. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker danach.

Sie werden Briviact zusammen mit anderen Epilepsie-Arzneimitteln einnehmen.

Wie viel eingenommen wird

Ihr Arzt berechnet die richtige Tagesdosis für Sie. Die Tagesdosis soll aufgeteilt in zwei gleiche Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht werden.

Jugendliche und Kinder ab 50 kg Körpergewicht und Erwachsene

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 25 mg bis 100 mg. Ihr Arzt wird Ihre Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Sie herauszufinden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 0,5 mg bis 2 mg je Kilogramm Körpergewicht. Ihr Arzt wird Ihre Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Sie herauszufinden.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 0,5 mg bis 2,5 mg je Kilogramm Körpergewicht. Der Arzt Ihres Kindes wird die Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Ihr Kind herauszufinden.

Personen mit Leberproblemen

Wenn Sie Probleme mit der Leber haben:

- Als Jugendlicher oder Kind mit einem Körpergewicht ab 50 kg oder als Erwachsener beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 75 mg.
- Als Jugendlicher oder Kind mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 1,5 mg pro kg Körpergewicht.
- Als Kind mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 2 mg pro kg Körpergewicht.

Wie Briviact Tabletten eingenommen werden

- Schlucken Sie die Tabletten unzerteilt als Ganzes mit einem Glas Flüssigkeit.
- Sie können das Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Wie lange Briviact eingenommen wird

Bei Briviact handelt es sich um eine Langzeit-Behandlung. Nehmen Sie Briviact solange ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie aufhören können.

Wenn Sie eine größere Menge von Briviact eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Briviact eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Sie könnten sich schwindelig und schläfrig fühlen.

Es kann auch sein, dass eines oder mehrere der folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Schwindelgefühl, Probleme, das Gleichgewicht zu halten, Angst, starke Ermüdung, Reizbarkeit, Aggressivität, Schlaflosigkeit, Depression, Gedanken oder Versuche, sich selbst zu verletzen oder sich selbst zu töten.

Wenn Sie die Einnahme von Brivact vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie sich daran erinnern, ein.
- Nehmen Sie die nächste Dosis dann ein, wenn Sie sie normalerweise einnehmen würden.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Brivact abbrechen

- Setzen Sie das Arzneimittel nur dann ab, wenn Ihr Arzt Ihnen das gesagt hat, da ein Abbrechen der Behandlung die Anzahl Ihrer Anfälle erhöhen könnte.
- Wenn Ihr Arzt Sie auffordert, dieses Arzneimittel nicht mehr einzunehmen, wird er die Dosis schrittweise herabsetzen. Dies hilft, dass Ihre Anfälle nicht zurückkommen oder schlimmer werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schläfrigkeits- oder Schwindelgefühl

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Grippe
- Erschöpfung (Fatigue)
- Krampfanfälle (Konvulsionen), Drehschwindel (Vertigo)
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
- Depression, Angst, Schlaflosigkeit (Insomnie), Reizbarkeit
- Infektionen von Nase und Rachen (wie z. B. Erkältungen), Husten
- Verminderter Appetit

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Allergische Reaktionen
- Unnormale Gedanken und/oder Realitätsverlust (psychotische Störungen), Aggressivität, Erregtheit (Agitiertheit)
- Gedanken oder Versuche, sich selbst zu verletzen oder Selbsttötung (Suizid) zu begehen: Sagen Sie dies umgehend Ihrem Arzt
- eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (die „Neutropenie“ heißt), was sich in Bluttests zeigt

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- ein weit ausgebreiteter Ausschlag mit Blasenbildung und Schälen der Haut, insbesondere um Mund, Nase, Augen und Genitalien (Stevens-Johnson-Syndrom)

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Unruhe und Hyperaktivität (psychomotorische Hyperaktivität)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Briviact aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Briviact enthält

Der Wirkstoff ist Brivaracetam.

Eine Filmtablette enthält 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg bzw. 100 mg Brivaracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kern

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Betadex, Lactose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

- 10 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol (3350), Talkum
- 25 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- 50 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)
- 75 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- 100 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Wie Briviact aussieht und Inhalt der Packung

Briviact 10 mg sind weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm und der Prägung „u10“ auf einer Seite.

Briviact 25 mg sind graue, ovale Filmtabletten mit den Maßen 8,9 mm x 5,0 mm und der Prägung „u25“ auf einer Seite.

Briviact 50 mg sind gelbe, ovale Filmtabletten mit den Maßen 11,7 mm x 6,6 mm und der Prägung „u50“ auf einer Seite.

Briviact 75 mg sind violette, ovale Filmtabletten mit den Maßen 13,0 mm x 7,3 mm und der Prägung „u75“ auf einer Seite.

Briviact 100 mg sind grün-graue, ovale Filmtabletten mit den Maßen 14,5 mm x 8,1 mm und der Prägung „u100“ auf einer Seite.

Briviact Tabletten sind in Blisterpackungen verpackt, die in Faltschachteln mit 14, 56, 14 x 1 oder 100 x 1 Filmtabletten oder Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten zur Verfügung gestellt werden.

Alle Packungen stehen als PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

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

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

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

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Lifepharm (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)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Brivaracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Briviact beachten?
3. Wie ist Briviact einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Briviact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?

Was Briviact ist

Briviact enthält den Wirkstoff Brivaracetam, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln mit dem Namen „Antiepileptika“ gehört. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

Wofür Briviact angewendet wird

- Briviact wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren angewendet.
- Es wird zur Behandlung einer Epilepsieform mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung angewendet.
- Fokale Anfälle sind Anfälle, die auf einer Seite des Gehirns beginnen. Diese fokalen Anfälle können sich ausbreiten und größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns beeinträchtigen, das wird „sekundäre Generalisierung“ genannt.
- Ihnen wurde dieses Arzneimittel verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
- Briviact wird zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Briviact beachten?

Briviact darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Brivaracetam, andere ähnliche chemische Verbindungen wie Levetiracetam oder Piracetam oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Briviact einnehmen.
- wenn Sie nach der Einnahme von Briviact jemals einen schweren Hautausschlag oder Schälen der Haut, Blasenbildung und/oder wund Stellen im Mund hatten. Über schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Briviact berichtet. Beenden Sie die Anwendung von Briviact und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome dieser schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Briviact einnehmen, wenn

- Sie daran denken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Eine geringe Anzahl von Menschen, die mit Antiepileptika wie Briviact behandelt wurden, dachte daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwann einmal solche Gedanken haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Sie Leberprobleme haben, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis anpasst.

Kinder

Briviact wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Einnahme von Briviact zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Insbesondere wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, denn es könnte sein, dass Ihr Arzt Ihre Briviact-Dosis anpassen muss:

- Rifampicin – ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Johanniskraut (auch *Hypericum perforatum* genannt) – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen sowie anderen Erkrankungen.

Einnahme von Briviact zusammen mit Alkohol

- Der Konsum von Alkohol in Verbindung mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen.
- Wenn Sie Alkohol trinken, während Sie Briviact einnehmen, kann die negative Wirkung von Alkohol verstärkt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollen die Anwendung von Verhütungsmitteln mit ihrem Arzt besprechen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, wird die Einnahme von Briviact nicht empfohlen, da die Wirkung von Briviact auf die Schwangerschaft und das Ungeborene nicht bekannt ist.

Das Stillen Ihres Kindes während der Einnahme von Briviact wird nicht empfohlen, da Briviact in die Muttermilch übergeht.

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie die Behandlung abbrechen, könnten Sie mehr Anfälle bekommen und Ihrem Baby schaden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

- Möglicherweise fühlen Sie sich unter der Einnahme von Briviact schläfrig, schwindelig oder müde.
- Diese Wirkungen treten eher zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung auf.
- Führen Sie kein Fahrzeug oder fahren Sie kein Fahrrad und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie wissen, wie das Arzneimittel auf Sie wirkt.

Briviact Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Natrium, Sorbitol (Ph.Eur.) und Propylenglycol.

- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218): kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.
- Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Milliliter, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

- Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) (eine bestimmte Art von Zucker): Dieses Arzneimittel enthält 168 mg Sorbitol pro ml. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie (oder Ihr Kind) eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) – eine seltene angeborene Erkrankung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann – festgestellt wurde.
- Propylenglycol (E 1520): Dieses Arzneimittel enthält maximal 5,5 mg Propylenglycol pro Milliliter.

3. Wie ist Briviact einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie werden Briviact zusammen mit anderen Epilepsie-Arzneimitteln einnehmen.

Wie viel eingenommen wird

Ihr Arzt berechnet die richtige Tagesdosis für Sie. Die Tagesdosis soll aufgeteilt in zwei gleiche Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden, verabreicht werden.

Jugendliche und Kinder ab 50 kg Körpergewicht und Erwachsene

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 25 mg bis 100 mg. Ihr Arzt wird Ihre Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Sie herauszufinden.

Die folgende Tabelle enthält nur Beispiele für die einzunehmenden Dosen und welche Spritze zu verwenden ist. Ihr Arzt berechnet abhängig von Ihrem Körpergewicht die richtige Dosis für Sie und sagt Ihnen, welche Spritze dafür am besten geeignet ist.

Zweimal täglich einzunehmende Dosis in ml und geeignete Applikationsspritze für Jugendliche und Kinder ab 50 kg Körpergewicht und Erwachsene:

Körpergewicht	Dosis in ml (entspricht 25 mg)	Dosis in ml (entspricht 50 mg)	Dosis in ml (entspricht 75 mg)	Dosis in ml (entspricht 100 mg)
50 kg oder mehr	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
5-ml-Spritze verwenden (blaue Skala).			10-ml-Spritze verwenden (schwarze Skala).	

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 0,5 mg bis 2 mg je Kilogramm Körpergewicht. Ihr Arzt wird Ihre Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Sie herauszufinden.

Die folgende Tabelle enthält nur Beispiele für die einzunehmenden Dosen und welche Spritze zu verwenden ist. Ihr Arzt berechnet abhängig von Ihrem Körpergewicht die richtige Dosis für Sie und sagt Ihnen, welche Spritze dafür am besten geeignet ist.

Zweimal täglich einzunehmende Dosis in ml und geeignete Applikationsspritze für Jugendliche und Kinder ab 20 kg bis unter 50 kg:

Körpergewicht	Dosis in ml (entspricht 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dosis in ml (entspricht 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Dosis in ml (entspricht 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dosis in ml (entspricht 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*
	5-ml-Spritze verwenden (blaue Skala).		Für Volumen zwischen 0,5 ml und 5 ml die 5-ml-Spritze verwenden (blaue Skala). * Für Volumen über 5 ml und bis zu 10 ml die 10-ml-Spritze verwenden (schwarze Skala).	

Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 0,5 mg bis 2,5 mg je Kilogramm Körpergewicht. Der Arzt Ihres Kindes wird die Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Ihr Kind herauszufinden.

Die folgende Tabelle enthält nur Beispiele für die einzunehmenden Dosen und welche Spritze zu verwenden ist. Ihr Arzt berechnet abhängig von Ihrem Körpergewicht die richtige Dosis für Sie und sagt Ihnen, welche Spritze dafür am besten geeignet ist.

Zweimal täglich einzunehmende Dosis in ml und geeignete Applikationsspritze für Kinder ab 10 kg bis unter 20 kg:

Körpergewicht	Dosis in ml (entspricht 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dosis in ml (entspricht 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Dosis in ml (entspricht 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dosis in ml (entspricht 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Dosis in ml (entspricht 2,5 mg/kg = 0,25 ml/kg)
10 kg	0,5 ml	1,25 ml	1,5 ml	2 ml	2,5 ml
12 kg	0,6 ml	1,5 ml	1,8 ml	2,4 ml	3,0 ml
14 kg	0,7 ml	1,75 ml	2,1 ml	2,8 ml	3,5 ml
15 kg	0,75 ml	1,9 ml	2,25 ml	3 ml	3,75 ml
	5-ml-Spritze verwenden (blaue Skala).				

Personen mit Leberproblemen

Wenn Sie Probleme mit der Leber haben:

- Als Jugendlicher oder Kind mit einem Körpergewicht ab 50 kg oder als Erwachsener beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 75 mg.
- Als Jugendlicher oder Kind mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 1,5 mg pro kg Körpergewicht.
- Als Kind mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 2 mg pro kg Körpergewicht.

Wie Briviact Lösung zum Einnehmen eingenommen wird

- Sie können Briviact Lösung zum Einnehmen unverdünnt einnehmen oder kurz vor der Einnahme in Wasser oder Saft verdünnen.
- Sie können das Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Hinweise zur Anwendung für Patienten oder Betreuer:

Im Umkarton sind zwei Applikationsspritzen enthalten. Fragen Sie Ihren Arzt, welche der Applikationsspritzen Sie verwenden sollen.

- Für Volumen zwischen 0,5 ml und 5 ml ist die im Karton enthaltene 5-ml-Applikationsspritze (blaue Skala) zu verwenden, um eine genaue Dosierung zu gewährleisten.
- Für Volumen über 5 ml bis zu 10 ml ist die im Karton enthaltene 10-ml-Applikationsspritze (schwarze Skala) zu verwenden, um eine genaue Dosierung zu gewährleisten.

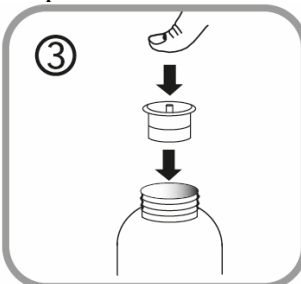
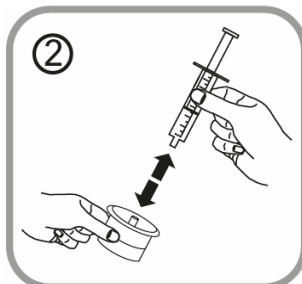
5-ml-Applikationsspritze	10-ml-Applikationsspritze
Die 5-ml-Applikationsspritze hat 2 sich überlappende blaue Skalen: in Schritten von 0,25 ml und in Schritten von 0,1 ml.	Die 10-ml-Applikationsspritze hat eine schwarze Skala in Schritten von 0,25 ml.

- Öffnen Sie die Flasche: Drücken Sie den Verschluss herunter und drehen Sie ihn gegen den Uhrzeigersinn (Abb. 1).



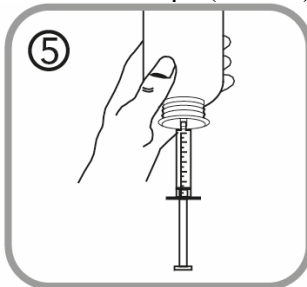
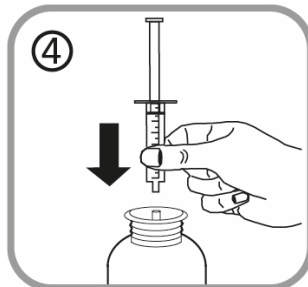
Befolgen Sie diese Schritte bei Ihrer ersten Einnahme von Briviact:

- Nehmen Sie den Adapter von der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ab (Abb. 2).
- Setzen Sie den Adapter oben auf die Flasche (Abb. 3). Stellen Sie sicher, dass er fest platziert sitzt. Sie müssen den Adapter nach Gebrauch nicht wieder entfernen.



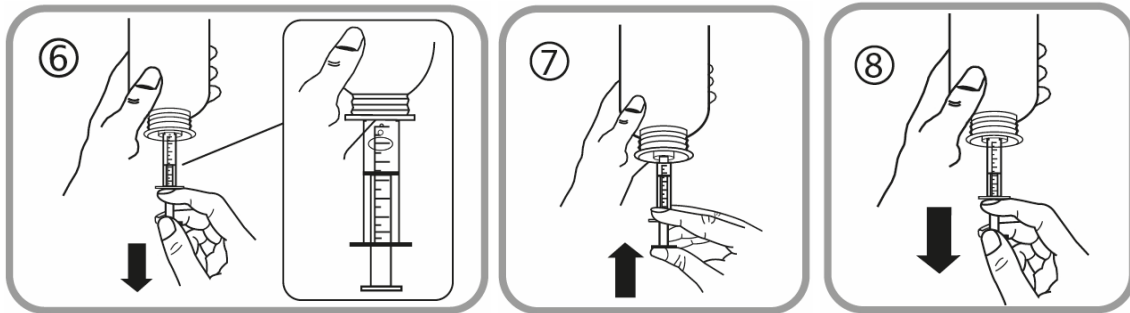
Befolgen Sie diese Schritte bei jeder Einnahme von Briviact:

- Setzen Sie die Applikationsspritze in die Adapteröffnung ein (Abb. 4).
- Drehen Sie die Flasche auf den Kopf (Abb. 5).

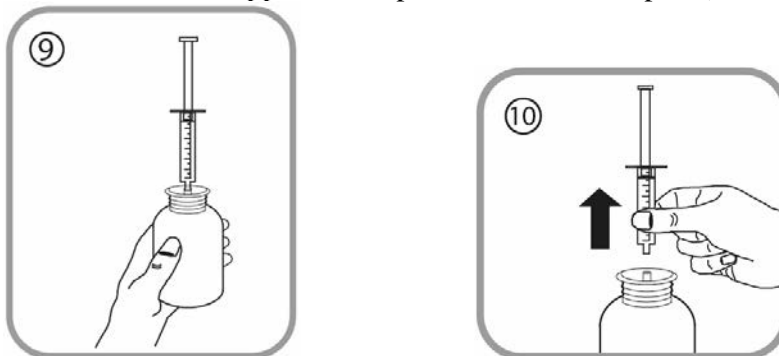


- Halten Sie die auf dem Kopf stehende Flasche in der einen Hand und füllen Sie die Applikationsspritze mit der anderen Hand.
- Ziehen Sie den Spritzenkolben nach unten, um die Applikationsspritze mit einer kleinen Menge der Lösung zu füllen (Abb. 6).
- Drücken Sie dann den Spritzenkolben nach oben, um mögliche Luftblasen herauszudrücken (Abb. 7).
- Ziehen Sie die Kolbenstange bis zu der Milliliter(ml)-Markierung auf der Applikationsspritze herunter, die der von Ihrem Arzt verordneten Dosis entspricht (Abb. 8). Der Kolben kann bei

der ersten Dosis wieder zurück in den Spritzenkörper gleiten. Achten Sie deshalb darauf, dass der Kolben in seiner Position bleibt, bis die Applikationsspritze von der Flasche getrennt wird.

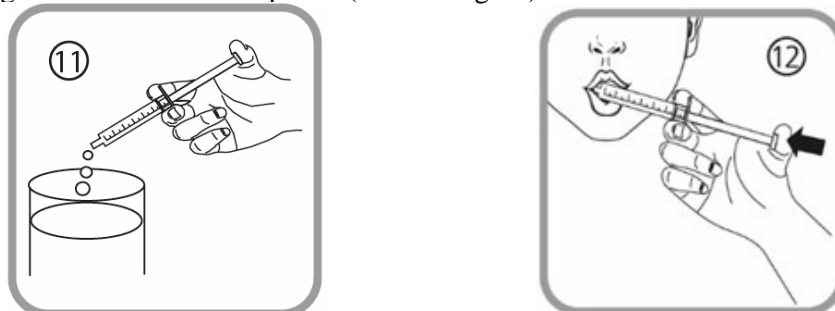


- Drehen Sie die Flasche wieder richtig herum (Abb. 9).
- Entfernen Sie die Applikationsspritze von dem Adapter (Abb. 10).

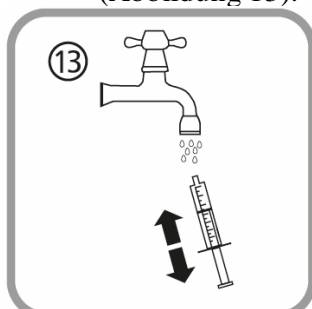


Es gibt zwei Möglichkeiten, wie Sie das Arzneimittel trinken können:

- Geben Sie den gesamten Inhalt der Spritze in Wasser (oder Saft). Drücken Sie dazu den Kolben in der Applikationsspritze nach unten (Abbildung 11). Dann trinken Sie das gesamte Wasser aus (verwenden Sie nur so viel Wasser, dass es leicht zu trinken ist). **Oder**
- Trinken Sie die Lösung ohne Wasser direkt aus der Applikationsspritze - trinken Sie den gesamten Inhalt der Spritze (Abbildung 12).



- Schließen Sie die Flasche mit dem Kunststoff-Schraubverschluss (Sie müssen den Adapter nicht wieder entfernen).
- Zur Reinigung wird die Applikationsspritze nur mit kaltem Wasser durchgespült. Ziehen Sie dazu den Kolben mehrmals hoch und drücken Sie ihn wieder hinunter, um Wasser aufzunehmen und auszustößen. Zerlegen Sie die Spritze nicht in ihre beiden Bestandteile (Abbildung 13).



- Bewahren Sie die Flasche, die Applikationsspritze und die Packungsbeilage in der Faltschachtel auf.

Wie lange Briviact eingenommen wird

Bei Briviact handelt es sich um eine Langzeit-Behandlung. Nehmen Sie Briviact solange ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie aufhören können.

Wenn Sie eine größere Menge von Briviact eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Briviact eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Sie könnten sich schwindelig und schläfrig fühlen.

Es könnte auch sein, dass eines oder mehrere der folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Schwindelgefühl, Probleme, das Gleichgewicht zu halten, Angst, starke Ermüdung, Reizbarkeit, Aggressivität, Schlaflosigkeit, Depression, Gedanken oder Versuche, sich selbst zu verletzen oder sich selbst zu töten.

Wenn Sie die Einnahme von Briviact vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie sich daran erinnern, ein.
- Nehmen Sie die nächste Dosis dann ein, wenn Sie sie normalerweise einnehmen würden.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Briviact abbrechen

- Setzen Sie das Arzneimittel nur dann ab, wenn Ihr Arzt Ihnen das gesagt hat, da ein Abbrechen der Behandlung die Anzahl Ihrer Anfälle erhöhen könnte.
- Wenn Ihr Arzt Sie auffordert, dieses Arzneimittel nicht mehr einzunehmen, wird er die Dosis schrittweise herabsetzen. Dies hilft, dass Ihre Anfälle nicht zurückkommen oder schlimmer werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schläfrigkeits- oder Schwindelgefühl

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Grippe
- Erschöpfung (Fatigue)
- Krampfanfälle (Konvulsionen), Drehschwindel (Vertigo)
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
- Depression, Angst, Schlaflosigkeit (Insomnie), Reizbarkeit
- Infektionen von Nase und Rachen (wie z. B. Erkältungen), Husten
- Verminderter Appetit

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Allergische Reaktionen
- Unnormale Gedanken und/oder Realitätsverlust (psychotische Störungen), Aggressivität, Erregtheit (Agitiertheit)
- Gedanken oder Versuche, sich selbst zu verletzen oder Selbsttötung (Suizid) zu begehen: Sagen Sie dies umgehend Ihrem Arzt
- eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (die „Neutropenie“ heißt), was sich in Bluttests zeigt

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- ein weit ausgebreiteter Ausschlag mit Blasenbildung und Schälen der Haut, insbesondere um Mund, Nase, Augen und Genitalien (Stevens-Johnson-Syndrom)

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Unruhe und Hyperaktivität (psychomotorische Hyperaktivität)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Briviact aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 8 Monaten aufbrauchen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Briviact enthält

Der Wirkstoff ist Brivaracetam.

Ein Milliliter (ml) enthält 10 Milligramm (mg) Brivaracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218), Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Sucralose, Sorbitol-Lösung (Ph.Eur.) (E 420), Glycerol (E 422), Himbeer-Aroma (Propylenglycol (E 1520) 90 % – 98 %), gereinigtes Wasser

Wie Briviact aussieht und Inhalt der Packung

Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist eine leicht zähflüssige, klare, farblose bis gelbliche Lösung.

300 ml Glasflasche in einer Faltschachtel mit einer 10-ml-Applikationsspritze aus Polypropylen/Polyethylen (schwarze Skala), einer 5-ml-Applikationsspritze aus Polypropylen/Polyethylen (blaue Skala) sowie Adapter aus Polyethylen für die Spritzen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Brivaracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Briviact beachten?
3. Wie ist Briviact anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Briviact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?

Was Briviact ist

Briviact enthält den Wirkstoff Brivaracetam, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln mit dem Namen „Antiepileptika“ gehört. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

Wofür Briviact angewendet wird

- Briviact wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren angewendet.
- Es wird zur Behandlung einer Epilepsieform mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung angewendet.
- Fokale Anfälle sind Anfälle, die auf einer Seite des Gehirns beginnen. Diese fokalen Anfälle können sich ausbreiten und größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns beeinträchtigen, das wird „sekundäre Generalisierung“ genannt.
- Ihnen wurde dieses Arzneimittel verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
- Briviact wird zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Briviact beachten?

Briviact darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Brivaracetam, andere ähnliche chemische Verbindungen wie Levetiracetam oder Piracetam oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von Briviact mit Ihrem Arzt oder Apotheker.
- wenn Sie nach der Anwendung von Briviact jemals einen schweren Hautausschlag oder Schälen der Haut, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund hatten. Über schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Briviact berichtet. Beenden Sie die Anwendung von Briviact und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome dieser schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Briviact angewendet wird, wenn

- Sie daran denken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Eine geringe Anzahl von Menschen, die mit Antiepileptika wie Briviact behandelt wurden, dachte daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwann einmal solche Gedanken haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Sie Leberprobleme haben, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis anpasst.

Kinder

Briviact wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Anwendung von Briviact zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Insbesondere wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, denn es könnte sein, dass Ihr Arzt Ihre Briviact-Dosis anpassen muss:

- Rifampicin – ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Johanniskraut (auch *Hypericum perforatum* genannt) – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen sowie anderen Erkrankungen.

Anwendung von Briviact zusammen mit Alkohol

- Der Konsum von Alkohol in Verbindung mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen.
- Wenn Sie Alkohol trinken, während Briviact angewendet wird, kann die negative Wirkung von Alkohol verstärkt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollen die Anwendung von Verhütungsmitteln mit ihrem Arzt besprechen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, wird die Anwendung von Briviact nicht empfohlen, da die Wirkung von Briviact auf die Schwangerschaft und das Ungeborene nicht bekannt ist.

Das Stillen Ihres Kindes während der Einnahme von Briviact wird nicht empfohlen, da Briviact in die Muttermilch übergeht.

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie die Behandlung abbrechen, könnten Sie mehr Anfälle bekommen und Ihrem Baby schaden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

- Möglicherweise fühlen Sie sich unter der Anwendung von Briviact schläfrig, schwindelig oder müde.
- Diese Wirkungen treten eher zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung auf.
- Führen Sie kein Fahrzeug oder fahren Sie kein Fahrrad und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie wissen, wie das Arzneimittel auf Sie wirkt.

Briviact enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 19,1 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Briviact anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie werden Briviact zusammen mit anderen Epilepsie-Arzneimitteln anwenden.

- Sie werden Briviact als Tabletten oder Lösung zum Einnehmen einnehmen oder als Injektion oder Infusion verabreicht bekommen.
- Die Anwendung von Briviact Injektions-/Infusionslösung ist für eine kurze Zeit vorgesehen, wenn Sie Briviact nicht einnehmen können.
- Sie können von der Einnahme auf die Anwendung der Injektions-/Infusionslösung wechseln und umgekehrt.

Wie viel Sie erhalten werden

Ihr Arzt berechnet die richtige Tagesdosis für Sie. Die Tagesdosis soll aufgeteilt in zwei gleiche Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht werden.

Jugendliche und Kinder ab 50 kg Körpergewicht und Erwachsene

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 25 mg bis 100 mg. Ihr Arzt wird Ihre Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Sie herauszufinden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg

- Ihr Arzt verschreibt die Injektion nur für einige Tage, so lange Sie das Arzneimittel nicht schlucken können.
- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 0,5 mg bis 2 mg je kg Körpergewicht. Ihr Arzt wird Ihre Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Sie herauszufinden.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

- Der Arzt Ihres Kindes könnte die Injektion nur für einige Tage verschreiben, wenn Ihr Kind das Arzneimittel nicht schlucken kann.
- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 0,5 mg bis 2,5 mg je kg Körpergewicht. Der Arzt Ihres Kindes wird die Dosis dann eventuell anpassen, um die beste Dosis für Ihr Kind herauszufinden.

Personen mit Leberproblemen

Wenn Sie Probleme mit der Leber haben:

- Als Jugendlicher oder Kind mit einem Körpergewicht ab 50 kg oder als Erwachsener beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 75 mg.
- Als Jugendlicher oder Kind mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 1,5 mg pro kg Körpergewicht.
- Als Kind mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg beträgt die maximale Dosis zweimal täglich 2 mg pro kg Körpergewicht.

Wie Briviact angewendet wird

Briviact wird durch den Arzt oder das medizinische Fachpersonal als Injektion oder Infusion in eine Vene verabreicht. Das Arzneimittel wird Ihnen langsam in die Vene injiziert oder tropfenweise als Infusion innerhalb von 15 Minuten verabreicht.

Wie lange Briviact angewendet wird

- Ihr Arzt wird entscheiden wie viele Tage Sie die Injektion bzw. Infusion erhalten.
- Für die Langzeitbehandlung mit Briviact wird Ihr Arzt Sie bitten, Briviact Tabletten oder die Lösung zum Einnehmen einzunehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Briviact erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass man Ihnen zu viel Briviact verabreicht hat, dann wenden Sie sich direkt an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Briviact abbrechen

- Setzen Sie das Arzneimittel nur dann ab, wenn Ihr Arzt Ihnen das gesagt hat, da ein Abbrechen der Behandlung die Anzahl Ihrer Anfälle erhöhen könnte.
- Wenn Ihr Arzt Sie auffordert, dieses Arzneimittel nicht mehr anzuwenden, wird er die Dosis schrittweise herabsetzen. Dies hilft, dass Ihre Anfälle nicht zurückkommen oder schlimmer werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schläfrigkeits- oder Schwindelgefühl

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Grippe
- Erschöpfung (Fatigue)
- Krampfanfälle (Konvulsionen), Drehschwindel (Vertigo)
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
- Schmerzen oder Beschwerden an der Injektions- bzw. Infusionsstelle
- Depression, Angst, Schlaflosigkeit (Insomnie), Reizbarkeit
- Infektionen von Nase und Rachen (wie z. B. Erkältungen), Husten
- Verminderter Appetit

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Allergische Reaktionen
- Unnormale Gedanken und/oder Realitätsverlust (psychotische Störungen), Aggressivität, Erregtheit (Agitiertheit)
- Gedanken oder Versuche, sich selbst zu verletzen oder Selbsttötung (Suizid) zu begehen: Sagen Sie dies umgehend Ihrem Arzt
- eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (die „Neutropenie“ heißt), was sich in Bluttests zeigt

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- ein weit ausgebreiteter Ausschlag mit Blasenbildung und Schälen der Haut, insbesondere um Mund, Nase, Augen und Genitalien (Stevens-Johnson-Syndrom)

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Unruhe und Hyperaktivität (psychomotorische Hyperaktivität)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Briviact aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Briviact kann vor Injektion durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal verdünnt werden. In diesen Fällen ist es unverzüglich nach Verdünnung zu verwenden.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Eine Durchstechflasche mit Briviact Injektions-/Infusionslösung darf nur einmal angewendet werden (einmalige Entnahme). Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
- Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von Partikeln und Verfärbungen sind, verwendet werden.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Briviact enthält

Der Wirkstoff ist Brivaracetam.

- Ein Milliliter enthält 10 mg Brivaracetam.
- Eine Durchstechflasche mit 5 Milliliter enthält 50 mg Brivaracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Briviact aussieht und Inhalt der Packung

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung ist eine klare, farblose, sterile Lösung.

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung ist in Faltschachteln mit 10 Durchstechflaschen mit je 5 ml verpackt.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für das medizinische Fachpersonal bestimmt

Briviact Injektions-/Infusionslösung kann als Bolusinjektion oder als Infusion verabreicht werden:

- Intravenöse Bolusinjektion: kann direkt ohne Verdünnung verabreicht werden
- Intravenöse Infusion: kann mit einem kompatiblen Verdünnungsmittel über 15 Minuten verabreicht werden

Briviact kann mit den folgenden Lösungen verdünnt werden: Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) oder Ringer-Lactat-Injektionslösung. Jede Durchstechflasche von Briviact Injektions-/Infusionslösung darf nur einmal verwendet werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen (siehe Abschnitt 3).

ANHANG IV
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG
DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der PRAC ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Brivaracetam zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der vorliegenden Daten aus Spontanberichten zum Stevens-Johnson-Syndrom, darunter in 4 Fällen mit engem zeitlichem Zusammenhang und positiver De-Challenge, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Brivaracetam und dem Stevens-Johnson-Syndrom zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Brivaracetam enthalten, entsprechend zu ergänzen ist.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt der CHMP den allgemeinen Schlussfolgerungen des PRAC und den Gründen für die Empfehlung zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Brivaracetam der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Brivaracetam enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.