

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg filmovertukne tabletter  
Briviact 25 mg filmovertukne tabletter  
Briviact 50 mg filmovertukne tabletter  
Briviact 75 mg filmovertukne tabletter  
Briviact 100 mg filmovertukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

### Briviact 10 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg brivaracetam.

### Briviact 25 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg brivaracetam.

### Briviact 50 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg brivaracetam.

### Briviact 75 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg brivaracetam.

### Briviact 100 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg brivaracetam.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

### Briviact 10 mg filmovertukne tabletter

Hver 10 mg filmovertrukken tablet indeholder 88 mg lactose.

### Briviact 25 mg filmovertukne tabletter

Hver 25 mg filmovertrukken tablet indeholder 94 mg lactose.

### Briviact 50 mg filmovertukne tabletter

Hver 50 mg filmovertrukken tablet indeholder 189 mg lactose.

### Briviact 75 mg filmovertukne tabletter

Hver 75 mg filmovertrukken tablet indeholder 283 mg lactose.

### Briviact 100 mg filmovertukne tabletter

Hver 100 mg filmovertrukken tablet indeholder 377 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

### 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrokken tablet (tablet)

#### Briviact 10 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til gråhvide, runde, filmovertrukne tabletter med en diameter på 6,5 mm og er præget med "u10" på den ene side.

#### Briviact 25 mg filmovertrukne tabletter

Grå, ovale, filmovertrukne tabletter, der måler 8,9 mm x 5,0 mm og er præget med "u25" på den ene side.

#### Briviact 50 mg filmovertrukne tabletter

Gule, ovale, filmovertrukne tabletter, der måler 11,7 mm x 6,6 mm og er præget med "u50" på den ene side.

#### Briviact 75 mg filmovertrukne tabletter

Lilla, ovale, filmovertrukne tabletter, der måler 13,0 mm x 7,3 mm og er præget med "u75" på den ene side.

#### Briviact 100 mg filmovertrukne tabletter

Grøn-grå, ovale, filmovertrukne tabletter, der måler 14,5 mm x 8,1 mm og er præget med "u100" på den ene side.

### 4. KLINISKE OPLYSNINGER

#### 4.1 Terapeutiske indikationer

Briviact er indiceret som tillægsbehandling til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.

#### 4.2 Dosering og administration

##### Dosering

Lægen skal ordinere den mest hensigtsmæssige formulering og styrke baseret på vægt og dosis.

Følgende tabel sammenfatter den anbefalede dosering for voksne, unge og børn fra 2 år. Dosis skal administreres i to lige store opdelte doser, med ca. 12 timers mellemrum.

Anbefalet initialdosis	Anbefalet vedligeholdelsesdosis	Terapeutisk dosisområde*
<b><u>Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne</u></b>		
50 mg/dag (eller 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50-200 mg/dag
<b><u>Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg</u></b>		
1 mg/kg/dag (op til 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1-4 mg/kg/dag
<b><u>Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg</u></b>		
1 mg/kg/dag (op til 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1-5 mg/kg/dag

- \* Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde.
- \*\* Baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald

#### *Voksne*

Den anbefalede initialdosis er enten 50 mg/dag eller 100 mg/dag baseret på lægens vurdering af nødvendig anfaldsreduktion *versus* potentielle bivirkninger. Afhængigt af patientens individuelle respons og tolerabilitet kan den daglige dosis justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag.

#### *Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover*

Den anbefalede startdosis er 50 mg/dag. Brivaracetam kan også startes ved 100 mg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 100 mg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag.

#### *Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes ved doser på op til 2 mg/kg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2 mg/kg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 1 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag.

#### *Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes ved doser på op til 2,5 mg/kg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2,5 mg/kg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 1 mg/kg/dag og 5 mg/kg/dag.

#### *Glemte doser*

Hvis patienter glemmer at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det og tager den efterfølgende dosis til sædvanlig tid om morgenen eller om aftenen. Dette kan forhindre, at plasmakoncentrationen af brivaracetam falder til under virkningsniveauet og forebygge forekomsten af gennembrudsanfald.

#### *Seponering*

Hvis behandlingen med brivaracetam skal seponeres hos patienter under 16 år, anbefales det, at dosis reduceres gradvist med 50 mg/dag hver uge.

Hvis behandlingen med brivaracetam skal seponeres hos patienter under 16 år, anbefales det, at dosis reduceres med maksimalt halvdelen af dosis hver uge indtil en dosis på 1 mg/kg/dag (for patienter med en kropsvægt under 50 kg) eller 50 mg/dag (for patienter med en kropsvægt på 50 kg eller derover) nås.

Efter 1 uges behandling med 50 mg/dag, anbefales det, at dosis i den sidste behandlingsuge er 20 mg/dag.

#### Særlige populationer

##### *Ældre (65 år eller derover)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Den kliniske erfaring hos patienter  $\geq 65$  år er begrænset.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). På grund af manglende data anbefales brug af brivaracetam ikke til patienter med terminal nyresygdom, som er i dialyse.

Baseret på data hos voksne er dosisjustering ikke nødvendig hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen kliniske data for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

### *Nedsat leverfunktion*

Eksponering for brivaracetam var øget hos voksne patienter med kronisk leversygdom.

Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales følgende justerede doser administreret i 2 opdelte doser, med ca. 12 timers mellemrum, ved alle stadier af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Der foreligger ingen kliniske data for pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

Alder og kropsvægt	Anbefalet initialdosis	Anbefalet maksimal daglig dosis
Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne	50 mg/dag	150 mg/dag
Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

### *Pædiatriske patienter under 2 år*

Brivaracetams virkning hos pædiatriske patienter under 2 år er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Brivaracetam filmovertrukne tabletter skal tages oralt og synkes hele med væske. Brivaracetam kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Patienter, som ikke kan synke tabletter hele, eller patienter, hvis doser ikke kan administreres ved brug af hele tabletter, skal anvende Briviact 10 mg/ml oral opløsning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre pyrrolidonderivater eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret for flere indikationer hos patienter i behandling med antiepileptika inklusive brivaracetam. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko med brivaracetam.

Patienter bør overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til straks at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker eller -adfærd. Se også pkt. 4.8, pædiatriske data.

### Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data om brug af brivaracetam til patienter med eksisterende leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### Svære kutane bivirkninger

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom, som kan være livstruende eller dødelig, er rapporteret i forbindelse med behandling med brivaracetam. Ved ordination skal patienterne informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på disse reaktioner, skal brivaracetam straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

## Hjælpestoffer

### *Lactoseintolerans*

Brivaracetam filmovertrukne tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### *Natriumindhold*

Brivaracetam filmovertrukne tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Formelle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Farmakodynamiske interaktioner

#### *Samtidig behandling med levetiracetam*

I kliniske studier, selvom antallet var begrænset, blev der ikke observeret fordele ved brivaracetam *versus* placebo hos patienter, som samtidig tog levetiracetam. Der blev ikke observeret yderligere sikkerheds- eller tolerabilitetsproblemer (se pkt. 5.1).

#### *Interaktion med alkohol*

I et farmakokinetisk og farmakodynamisk interaktionsstudie sås der ingen farmakokinetisk interaktion mellem en enkeltdosis brivaracetam 200 mg og kontinuerlig infusion af ethanol 0,6 g/l hos raske forsøgspersoner, men brivaracetam omtrent fordoblede effekten af alkohol på psykomotoriske funktioner, opmærksomhed og hukommelse. Samtidig indtagelse af brivaracetam og alkohol anbefales ikke.

### Farmakokinetiske interaktioner

#### *Virkning af andre lægemidler på brivaracetams farmakokinetik*

*In vitro*-data tyder på, at brivaracetam har et lavt interaktionspotentiale. Brivaracetams vigtigste udskillelsesvej er via CYP-uafhængig hydrolyse. En anden udskillelsesvej omfatter hydroxylering medieret af CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Plasmakoncentrationerne af brivaracetam kan stige, når det administreres samtidig med stærke CYP2C19-hæmmere (f.eks. fluconazol, fluvoxamin), men risikoen for en klinisk relevant CYP2C19-medieret interaktion anses som værende lav. Der foreligger begrænsede kliniske data, der tyder på, at samtidig administration af cannabidiol kan øge plasmaeksposeringen for brivaracetam, muligvis gennem CYP2C19-hæmning, men den kliniske relevans er uvis.

#### *Rifampicin*

Samtidig administration med den stærke enzyminducer rifampicin (600 mg/dag i 5 dage) hos raske forsøgspersoner nedsatte brivaracetam-arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) med 45 %. Den ordinerende læge bør overveje at justere dosis af brivaracetam hos patienter, som initierer eller ophører behandling med rifampicin.

#### *Stærke enzyminducerende antiepileptika*

Plasmakoncentrationerne af brivaracetam nedsættes ved samtidig administration af stærke enzyminducerende antiepileptika (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin), men dosisjustering er ikke nødvendig (se tabel 1).

#### *Andre enzyminducere*

Andre stærke enzyminducere (såsom prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)) kan også nedsætte den systemiske eksposering for brivaracetam. Derfor bør initiering eller ophør af behandling med prikbladet perikum ske med forsigtighed.

### Brivaracetams virkning på andre lægemidler

Brivaracetam 50 mg/dag eller 150 mg/dag påvirkede ikke AUC for midazolam (metaboliseres af CYP3A4). Risikoen for klinisk relevante CYP3A4-interaktioner anses som værende lav.

*In vitro*-studier har vist, at brivaracetam udviser svag eller ingen inhibition af CYP450-isoformer bortset fra CYP2C19. Brivaracetam kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Ved undersøgelse *in vitro* inducerede brivaracetam ikke CYP1A1/2, men forårsagede induktion af CYP3A4 og CYP2B6. Der blev ikke set CYP3A4-induktion *in vivo* (se midazolam ovenfor). CYP2B6-induktion er ikke undersøgt *in vivo* og brivaracetam kan nedsætte plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af CYP2B6 (f.eks. efavirenz). *In vitro*-interaktionsstudier, som havde til formål at vurdere den potentielle inhibitoriske virkning på transportører, konkluderede, at der ikke var klinisk relevante virkninger, bortset fra OAT3. *In vitro* hæmmer Brivaracetam OAT3 med en halv maksimal inhiberende koncentration, som er 42 gange højere end  $C_{\max}$  ved den højeste kliniske dosis. Brivaracetam 200 mg/dag kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som transporteres af OAT3.

### Antiepileptiske lægemidler

Potentielle interaktioner mellem brivaracetam (50 mg/dag til 200 mg/dag) og andre antiepileptika blev undersøgt i en samlet analyse af lægemiddelkoncentrationer i plasma fra alle fase 2-3 studier i en farmakokinetisk populationsanalyse af placebokontrollerede kliniske fase 2-3 studier og i et specifikt lægemiddelinteraktionsstudie (for følgende antiepileptika: carbamazepin, lamotrigin, phenytoin og topiramat). Interaktionernes virkning på plasmakoncentrationerne er opsummeret i tabel 1 (stigning er angivet som "↑" og fald som "↓", kurven for areal under plasmakoncentrationen *versus* tid er angivet som "AUC", og den maksimale observerede koncentration er angivet som " $C_{\max}$ ").

Tabel 1: Farmakokinetiske interaktioner mellem brivaracetam og andre antiepileptika

Antiepileptikum administreret samtidig	Antiepileptikums virkning på plasmakoncentrationen af brivaracetam	Brivaracetams virkning på plasmakoncentrationen af antiepileptikum
Carbamazepin	AUC 29 % ↓ $C_{\max}$ 13 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Carbamazepin - Ingen Carbamazepinepoxid ↑ (Se nedenfor) Dosisjustering er ikke nødvendig
Clobazam	Der foreligger ingen data	Ingen
Clonazepam	Der foreligger ingen data	Ingen
Lacosamid	Der foreligger ingen data	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Oxcarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroxyderivat, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Ingen
Phenytoin	AUC 21 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Ingen <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> $C_{\max}$ 20 % ↑
Pregabalin	Der foreligger ingen data	Ingen
Topiramat	Ingen	Ingen
Valproinsyre	Ingen	Ingen
Zonisamid	Der foreligger ingen data	Ingen

<sup>a</sup> baseret på et studie, der omfattede administration af en supratherapeutisk brivaracetamdosis på 400 mg/dag.

### Carbamazepin

Brivaracetam er en moderat reversibel inhibitor af epoxidhydrolase, hvilket resulterer i en forøget koncentration af carbamazepinepoxid, der er carbamazepins aktive metabolit. I kontrollerede kliniske

studier steg plasmakoncentrationen af carbamazepinepoxid gennemsnitligt med 37 %, 62 % og 98 % med lav variabilitet ved brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. Der blev ikke observeret nogen sikkerhedsrisici. Der var ingen additiv effekt af brivaracetam og valproat på AUC for carbamazepinepoxid.

### Orale kontraceptiva

Samtidig administration af brivaracetam (100 mg/dag) med et oralt kontraceptiv, som indeholdt ethinylestradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), påvirkede ikke de to stoffers farmakokinetik. Når brivaracetamdoser på 400 mg/dag (to gange den anbefalede daglige maksimumdosis) blev administreret samtidig med et oralt kontraceptiv, som indeholdt ethinylestradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), blev der observeret en reduktion på 27 % og 23 % i AUC for henholdsvis østrogen og progestin uden påvirkning af suppression af ovulationen. Der var generelt ingen ændring i profilerne for koncentration-tid af de endogene markører estradiol, progesteron, luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og kønshormonbindende globulin (SHBG).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder

Læger skal drøfte familiestiftelse og prævention med kvinder i den fødedygtige alder, som tager brivaracetam (se "Graviditet").

Hvis en kvinde beslutter sig for at blive gravid, bør anvendelsen af brivaracetam omhyggeligt revurderes.

### Graviditet

#### *Risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske lægemidler generelt*

For alle antiepileptika er det blevet påvist, at prævalensen af misdannelser hos børn af kvinder med epilepsi er to til tre gange højere end de ca. 3 % for den generelle population. Der er observeret en stigning af misdannelser ved polyterapi i den behandlede population, men det er ikke blevet belyst i hvilket omfang behandlingen og/eller den underliggende sygdom er ansvarlig. Sponering af behandling med antiepileptika kan medføre forværring af sygdommen, hvilket kan være skadelig for moderen og fosteret.

#### *Risici forbundet med brivaracetam*

Der foreligger begrænsede data vedrørende brug af brivaracetam hos gravide kvinder. Der findes ingen data vedrørende placentapassage hos mennesker, men det blev vist, at brivaracetam let krydser placenta hos rotter (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Dyrestudier har ikke påvist teratogent potentiale for brivaracetam (se pkt. 5.3).

Brivaracetam blev brugt som tillægsbehandling i kliniske studier, og når det blev brugt sammen med carbamazepin, fremkaldte det en dosisrelateret stigning i koncentrationen af den aktive metabolit carbamazepinepoxid (se pkt. 4.5). Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den kliniske betydning af denne virkning på graviditeten.

Af forsigtighedshensyn bør brivaracetam ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klinisk nødvendigt, dvs. (hvis fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fosteret).

### Amning

Brivaracetam udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med brivaracetam skal ophøre, idet der tages højde for de terapeutiske fordele for moderen. I tilfælde af samtidig administration af brivaracetam og carbamazepin kan mængden af carbamazepinepoxid i modermælken stige. Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den kliniske betydning.

### Fertilitet



Der er ingen tilgængelige data vedrørende brivaracetams virkning på fertilitet. Hos rotter havde brivaracetam ingen virkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Brivaracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da den individuelle følsomhed kan være forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed, svimmelhed eller andre CNS-relaterede symptomer. Patienter skal rådes til at udvise forsigtighed ved kørsel eller betjening af potentielt farlige maskiner, indtil de er fortrolige med brivaracetams indvirkning på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger (>10 %) med brivaracetambehandling var: døsighed (14,3 %) og svimmelhed (11,0 %). De var normalt milde til moderate i intensitet. Døsighed og træthed blev rapporteret hyppigere i takt med stigende dosis.

Seponeringsraten på grund af bivirkninger var 3,5 %, 3,4 % og 4,0 % for doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag for patienter, som var randomiseret til brivaracetam, og 1,7 % for patienter, som var randomiseret til placebo. De bivirkninger, som hyppigst resulterede i seponering af behandlingen med brivaracetam, var svimmelhed (0,8 %) og krampe (0,8 %).

##### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, som blev identificeret efter gennemgang af sikkerhedsdatabasen for de tre placebo-kontrollerede, fastdosis-studier hos forsøgspersoner  $\geq 16$  år og efter markedsføring, er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og frekvens.

Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres frekvens er defineret på følgende måde: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Almindelig	Influenza
<b>Blod og lymfesystem</b>	Ikke almindelig	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	Ikke almindelig	Type I overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Almindelig	Nedsat appetit
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	Almindelig	Depression, angst, insomni, irritabilitet
	Ikke almindelig	Selv mordstanker, psykiske forstyrrelser, aggression, agitation
<b>Nervesystemet</b>	Meget almindelig	Svimmelhed, døsighed
	Almindelig	Konvulsioner, vertigo
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Almindelig	Infektioner i de øvre luftveje, hoste
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Almindelig	Kvalme, opkastning, konstipation
<b>Hud og subkutane væv</b>	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup>
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Almindelig	Træthed

<sup>(1)</sup> Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret neutropeni hos 0,5 % (6/1.099) af patienterne, som fik brivaracetam, og hos 0 % (0/459) af patienterne, som fik placebo. Fire af disse forsøgspersoner havde nedsat neutrofiltiltal ved *baseline* og oplevede yderligere fald i neutrofiltiltal efter initiering af behandlingen med brivaracetam. Ingen af de 6 tilfælde af neutropeni var alvorlige, krævede særlig behandling eller førte til seponering af brivaracetam, og ingen af patienterne fik ledsagende infektioner.

Der blev rapporteret selvmordstanker hos 0,3 % (3/1.099) af patienterne, som fik brivaracetam og hos 0,7 % (3/459) af patienterne, som fik placebo. I de korterevarende kliniske studier med brivaracetam hos epilepsipatienter var der ingen tilfælde med fuldbyrdet selvmord og selvmordsforsøg, dog blev både selvmord og selvmordsforsøg rapporteret i åbne forlængelsesstudier (se pkt. 4.4).

Under klinisk udvikling blev der rapporteret reaktioner, som tydede på akut (type I) overfølsomhed hos et lille antal patienter, som fik brivaracetam (9/3.022).

### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen af brivaracetam observeret hos børn fra 1 måned svarede til sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. I de åbne, ukontrollerede langtidsstudier, blev der rapporteret selvmordstanker hos 4,7 % af pædiatriske patienter (vurderet fra 6 år og derover, mere almindelige hos unge) sammenlignet med 2,4 % af voksne, og adfærdsforstyrrelser blev rapporteret hos 24,8 % af pædiatriske patienter sammenlignet med 15,1 % af voksne. Størstedelen af hændelserne var af mild eller moderat intensitet, ikke alvorlige og medførte ikke seponering af studiemedicin. En yderligere bivirkning rapporteret hos børn var psykomotorisk hyperaktivitet (4,7 %).

Der blev ikke identificeret noget specifikt mønster for bivirkninger hos børn fra 1 måned til < 4 år ved sammenligning med ældre pædiatriske aldersgrupper. Der blev ikke identificeret signifikant sikkerhedsinformation, som angiver den stigende forekomst af en bestemt bivirkning i denne aldersgruppe. Da tilgængelige data for børn under 2 år er begrænsede, er brivaracetam ikke indiceret til denne aldersgruppe. Der er begrænsede kliniske data hos nyfødte.

### Ældre

Af de 130 ældre forsøgspersoner, som deltog i fase 2/3 i udviklingsprogrammet for brivaracetam (44 med epilepsi), var 100 i alderen 65-74 år og 30 i alderen 75-84 år. Sikkerhedsprofilen hos ældre patienter syntes at svare til den, som er observeret hos yngre voksne patienter.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Der er begrænset klinisk erfaring vedrørende overdosering med brivaracetam hos mennesker. Der er rapporteret om dødsghed og svimmelhed hos én rask forsøgsperson, som tog én 1.400 mg brivaracetam enkelt dosis.

Følgende bivirkninger blev rapporteret ved overdosering af brivaracetam efter markedsføring: kvalme, vertigo, balanceforstyrrelse, angst, træthed, irritabilitet, aggression, insomni, depression og selvmordstanker. Generelt var bivirkningerne forbundet med overdosering af brivaracetam i overensstemmelse med de kendte bivirkninger.

## Behandling af overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med brivaracetam. Behandling af en overdosis bør omfatte generelle understøttende tiltag. Da mindre end 10 % af brivaracetam udskilles via urinen, forventes hæmodialyse ikke at øge clearance af brivaracetam i signifikant grad (se pkt. 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX23

#### Virkningsmekanisme

Brivaracetam viser en høj og selektiv affinitet til det synaptiske vesikelprotein 2A (SV2A), som er et transmembrant glycoprotein, som findes på præsynaptisk niveau i neuroner og endokrine celler. Selvom dette proteins præcise rolle endnu ikke er klarlagt, er det vist, at det modulerer eksocytose af neurotransmittere. Binding til SV2A menes at være den primære mekanisme til brivaracetams antiepileptiske aktivitet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af brivaracetam som tillægsbehandling ved partielle anfald (*partial-onset seizures* - POS) blev bestemt hos forsøgspersoner fra 16 år og derover i 3 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske multicenterstudier med fast dosis. Den daglige brivaracetamdosis varierede fra 5 til 200 mg/dag på tværs af studierne. Alle studierne havde en 8-ugers *baseline*-periode efterfulgt af en 12-ugers behandlingsperiode uden optitrering. 1.558 patienter fik studiemedicin og 1.099 af disse fik brivaracetam. Studieinklusionskriterierne krævede, at patienterne havde ukontrollerede POS uanset, om de samtidig fik behandling med 1 eller 2 antiepileptika. Det var påkrævet, at patienterne havde mindst 8 POS i løbet af *baseline*-perioden. De primære endepunkter i fase 3 studierne var den procentvise reduktion i frekvensen af POS i forhold til placebo, og 50 % responsraten baseret på 50 % reduktion i frekvensen af POS fra *baseline*.

De mest almindelige antiepileptika, som blev taget på tidspunktet for initiering af studiet, var carbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), oxcarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), phenytoin (10,2 %) og levetiracetam (9,8 %). Median *baseline*-frekvensen af anfald på tværs af de 3 studier var 9 anfald pr. 28 dage. Patienterne havde en gennemsnitlig epilepsivarighed på 23 år. Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 2. Samlet set var brivaracetam i doser på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag effektivt som tillægsbehandling af partielle anfald hos patienter fra 16 år og op efter.

Tabel 2: Væsentlige virkningsresultater for partielle anfald pr. 28 dage

Studie	Placebo	Brivaracetam		
		* Statistisk signifikant (p-værdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Studie N01253 <sup>(1)</sup>				
	n=96	n=101		
50 % responsrate	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252 <sup>(1)</sup>				
	n=100	n=99	n=100	
50 % responsrate	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~

Studie	Placebo	Brivaracetam * Statistisk signifikant (p-værdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studie N01358</b>				
	n=259		n=252	n=249
50 % responsrate	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p=0,001)
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserede patienter, som fik mindst 1 dosis af studiemedicinen

~ Dosis ikke undersøgt

\* Statistisk signifikant

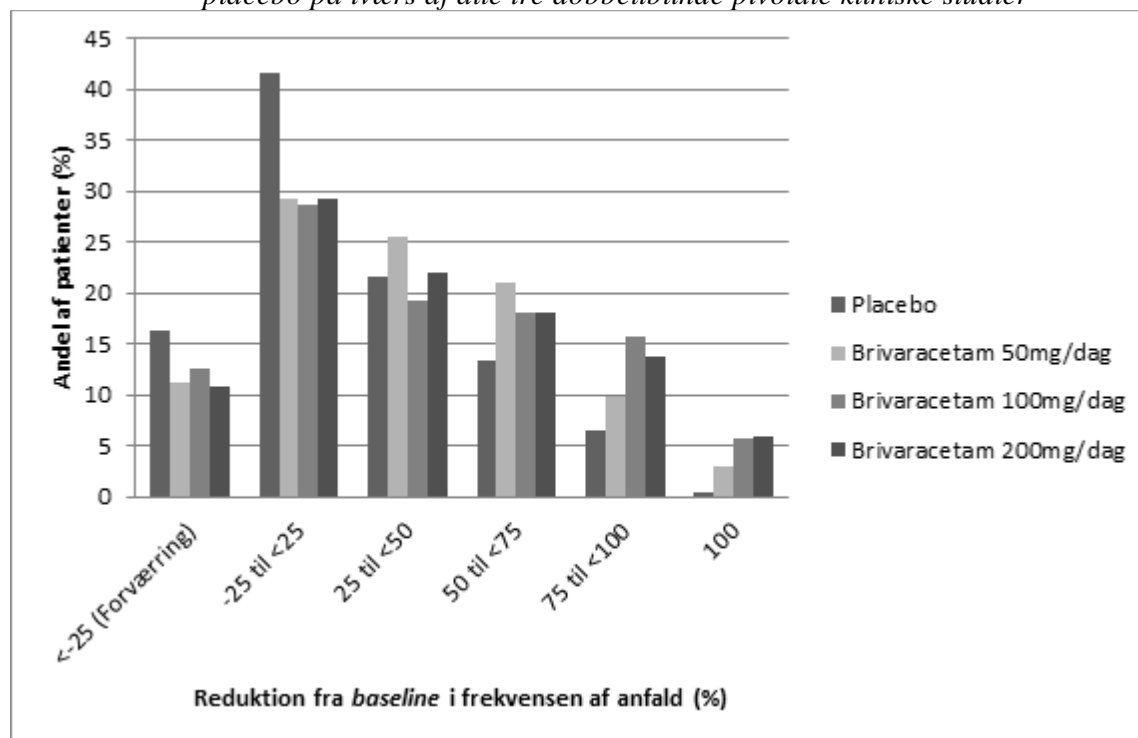
<sup>(1)</sup> Ca. 20 % af patienterne fik samtidig behandling med levetiracetam

<sup>(2)</sup> På baggrund af den sekventielle testprocedure opnåede de primære endepunkter for N01252 ikke statistisk signifikans. 100 mg/dag dosen var nominelt signifikant.

I kliniske studier var reduktionen i frekvensen af anfald i forhold til placebo højere med dosen på 100 mg/dag end med dosen på 50 mg/dag. Bortset fra dosisafhængige stigninger i incidensen af døsighed og træthed, havde brivaracetam 50 mg/dag og 100 mg/dag en tilsvarende sikkerhedsprofil, inklusive CNS-relaterede bivirkninger og langtidsbehandling.

Figur 1 viser procentdelen af patienter (eksklusive patienter, som samtidig fik levetiracetam) i alle 3 studier kategoriseret efter reduktion i POS pr. 28 dage fra *baseline*. Patienter med en stigning i antallet af POS på mere en 25 % er vist til venstre som "forværring". Patienter med en forbedring i den procentvise reduktion i frekvensen af POS ved *baseline* er vist i de 4 koloner længst til højre. Procentdelen af patienter med mindst 50 % reduktion i frekvensen af anfald var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % og 37,8 % for henholdsvis placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag.

Figur 1: Antal patienter kategoriseret efter anfaldsrespons over 12 uger for brivaracetam og placebo på tværs af alle tre dobbeltblinde pivotale kliniske studier



I en samlet analyse af de tre pivotale kliniske studier blev der ikke set forskelle i virkning (målt som 50 % responsrate) inden for dosisområdet 50 mg/dag til 200 mg/dag, når brivaracetam blev givet

samtidig med andre inducerende eller ikke-inducerende antiepileptika. I kliniske studier blev 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) og 4,0 % (10/249) af patienterne, som fik henholdsvis brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag, anfaldsfrie i løbet af en 12-ugers behandlingsperiode sammenlignet med 0,5 % (2/148) af patienterne, som fik placebo.

Hos patienter med type IC-anfald (sekundære generaliserede tonisk-kloniske anfald) ved *baseline* blev der observeret forbedring af median procentvis reduktion i frekvensen af anfald pr. 28 dage (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) og 82,1 % (n=75) af patienterne, som fik brivaracetam henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag sammenlignet med 33,3 % (n=115) af patienterne, som fik placebo).

Virkningen af brivaracetam som monoterapi er ikke klarlagt. Brivaracetam anbefales ikke som monoterapi.

### Behandling med levetiracetam

Levetiracetam blev administreret som antiepileptisk tillægsbehandling hos ca. 20 % af patienterne i to randomiserede, placebokontrollerede kliniske fase 3 studier. Selvom antallet af forsøgspersoner var begrænset, blev der ikke observeret nogen fordel hos patienter, som tog levetiracetam og fik tillægsbehandling med brivaracetam *versus* patienter, som tog levetiracetam og placebo, hvilket kan afspejle konkurrence ved 2V2A-bindingsstedet. Der blev ikke observeret andre sikkerheds- eller tolerabilitetsproblemer.

I et tredje studie viste en præspecificeret analyse virkning for 100 mg/dag og 200 mg/dag set i forhold til placebo hos patienter med tidligere eksponering for levetiracetam. Den lavere virkning observeret hos disse patienter, sammenlignet med virkningen hos patienter, som ikke tidligere havde fået levetiracetam, skyldtes sandsynligvis det større antal af tidligere anvendt antiepileptika samt højere anfaldsfrekvens ved *baseline*.

#### *Ældre (65 år og derover)*

De tre pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier inkluderede 38 ældre patienter i alderen 65 år til 80 år. Selvom data er begrænsede, svarede virkningen til den, som kendes fra yngre forsøgspersoner.

#### *Åbne forlængelsesstudier*

På tværs af alle studier blev 81,7 % af patienterne, som gennemførte de randomiserede studier, inkluderet i længerevarende åbne forlængelsesstudier. 5,3 % af forsøgspersonerne, som fik brivaracetam i 6 måneder (n=1.500) var anfaldsfrie sammenlignet med 4,6 % og 3,7 % af forsøgspersonerne, som fik brivaracetam i henholdsvis 12 måneder (n=1.188) og 24 måneder (n=847). Men da en stor del af forsøgspersonerne (26 %) udgik fra de åbne studier på grund af manglende virkning, kan der være opstået et udvælgelsesbias, idet forsøgspersonerne, som blev i studiet, responderede bedre end dem, som havde afsluttet studiet før tid.

Hos patienter, som blev fulgt i op til 8 år i åbne forlængelsesstudier, svarede sikkerhedsprofilen til den, som blev observeret i de korterevarende, placebokontrollerede studier.

### Pædiatrisk population

Hos børn på 2 år eller derover svarer patofysiologien af de partielle anfald til dem, der ses hos unge og voksne. Erfaring med epilepsilægemidler indikerer, at resultaterne af effektstudier udført hos voksne kan ekstrapoleres til børn ned til en alder på 2 år, forudsat at den pædiatriske dosistilpasning er fastslået, og at sikkerheden er påvist (se pkt. 5.2 og 4.8). Doser hos patienter fra 2 år blev bestemt ved dosistilpasning baseret på vægt, hvilket er påvist at føre til tilsvarende plasmakoncentrationer som set hos voksne, der tager en effektiv dosis (pkt. 5.2).

Et længerevarende, ukontrolleret åbent sikkerhedsstudie inkluderede børn (fra 1 måned til under 16 år), som fortsatte behandling efter fuldførelse af farmakokinetik-studiet (se pkt. 5.2), børn som fortsatte behandling efter fuldførelse af i.v. (intravenøst)-sikkerhedsstudiet, og børn, der indgik direkte

i sikkerhedsstudiet. Børn, som indgik direkte, fik en startdosis af brivaracetam på 1 mg/kg/dag, som blev øget op til 5 mg/kg/dag, afhængigt af respons og tolerabilitet, ved at fordoble dosen med ugentlige intervaller. Ingen børn fik en dosis på mere end 200 mg/dag. For børn, som vejede 50 kg eller derover, var startdosen af brivaracetam 50 mg/dag, som, afhængigt af respons og tolerabilitet, blev øget op til højst 200 mg/dag med ugentlige forhøjelser på 50 mg/dag.

I alt har 186 børn med POS i alderen fra 1 måned til < 16 år fået brivaracetam i de åbne sikkerheds- og farmakokinetik-studier som tillægsbehandling, hvoraf 149 er blevet behandlet i  $\geq 3$  måneder, 138 i  $\geq 6$  måneder, 123 i  $\geq 12$  måneder, 107 i  $\geq 24$  måneder og 90 i  $\geq 36$  måneder.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med brivaracetam i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved epilepsi med partielle anfald. (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Brivaracetam filmovertrukne tabletter, oral opløsning og injektionsvæske, opløsning viser samme AUC, mens den maksimale plasmakoncentration er lidt højere efter intravenøs administration. Brivaracetam udviser lineær og tidsuafhængig farmakokinetik med lav intra- og interindividuel variation, samt komplet absorption, meget lav proteinbinding, renal udskillelse efter omfattende biotransformation og farmakologisk inaktive metabolitter.

### Absorption

Brivaracetam absorberes hurtig og fuldstændigt efter oral administration og den absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %. Median  $t_{\max}$  for tabletter, som tages uden mad, er 1 time ( $t_{\max}$  interval er 0,25 til 3 timer).

Samtidig administration med et fedtrigt måltid bremser absorptionsraten (median  $t_{\max}$  3 timer) og sænkede den maksimale plasmakoncentration (37 % lavere) af brivaracetam, mens absorptionsgraden forblev uændret.

### Fordeling

Brivaracetam bindes svagt ( $\leq 20$  %) til plasmaproteiner. Fordelingsvolumen er 0,5 l/kg, en værdi, der ligger tæt på kroppens totale vandindhold.

På grund af dets lipofilitet (Log P) har brivaracetam en høj cellemembranpermeabilitet.

### Biotransformation

Brivaracetam metaboliseres primært ved hydrolyse af amid-delen til dannelsen af den tilsvarende carboxylsyre (ca. 60 % af udskillelsen), og sekundært ved hydroxylering af propyl-sidekæden (ca. 30 % af udskillelsen). Hydrolysen af amid-delen som danner carboxylsyre-metabolitten (34 % af dosis i urinen) understøttes af hepatisk og ekstrahepatisk amidase. Hydroxyleringen af brivaracetam medieres primært af CYP2C19 *in vitro*. Begge metabolitter metaboliseres yderligere til en almindelig hydroxyleret syre dannet fortrinsvist ved hydroxylering af propyl-sidekæden på carboxylsyre-metabolitten (hovedsageligt af CYP2C9). *In vivo* falder produktionen af hydroxymetabolitten tifoldigt hos mennesker, der har ineffektive mutationer af CYP2C19, mens brivaracetam selv stiger med 22 % eller 42 % hos personer, hvor et eller begge alleler er muteret. De tre metabolitter er ikke farmakologisk aktive.

### Elimination

Brivaracetam elimineres primært ved metabolisme og ved udskillelse via urinen. Mere end 95 % af dosis, inklusive metabolitter, udskilles i urinen inden for 72 timer efter indtagelse. Mindre end 1 % af dosis udskilles i fæces og mindre end 10 % af brivaracetam udskilles uomdannet i urinen. Den terminale plasmahalveringstid ( $t_{1/2}$ ) er ca. 9 timer. Den totale plasmaclearance hos patienter blev anslået til at være 3,6 l/t.

## Linearitet

Farmakokinetikken er proportional med dosis fra 10 til mindst 600 mg.

## Interaktion med andre lægemidler

Brivaracetam udskilles via flere veje, inklusive renal udskillelse, non-CYP-medieret hydrolyse og CYP-medieret oxidation. *In vitro* er brivaracetam ikke et substrat af humant P-glycoprotein (P-gp), multimedieciniske resistensproteiner (MRP) 1 og 2, og sandsynligvis ikke organisk anion-transporter polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3.

*In vitro*-tests viste, at brivaracetam eksponering ikke burde blive signifikant påvirket af CYP (f.eks. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4) inhibitorer.

*In vitro*, var brivaracetam ikke inhibitor af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transporterne P-gb, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OCT1 ved kliniske relevante koncentrationer. Brivaracetam inducerede ikke CYP1A2 *in vitro*.

## Farmakokinetiske forhold hos specielle patientgrupper

### *Ældre (65 år og derover)*

I et studie med ældre forsøgspersoner (65 til 79 år; med kreatininclearance på 53 til 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), som fik brivaracetam 400 mg/dag administreret som to administrationer, var brivaracetams plasmahalveringstid 7,9 timer for 65 til 75 års gruppen og 9,3 timer for >75 års gruppen. Brivaracetams *steady-state* plasmaclearance (0,76 ml/min/kg) svarende til den, som sås hos unge raske mandlige forsøgspersoner (0,83 ml/min/kg) (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Et studie med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og ikke dialysekrævende) viste, at brivaracetams plasma-AUC var øget i moderat grad (+21 %) i forhold til hos raske forsøgspersoner, mens AUC af syre-, hydroxy- og hydroxysyremetabolitterne blev øget henholdsvis 3-, 4- og 21-fold. Den renale clearance af disse ikke-aktive metabolitter var reduceret 10-foldigt. Hydroxysyre-metabolitten viste ingen sikkerhedsrisici i non-kliniske studier. Brivaracetam er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får hæmodialyse (se pkt. 4.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Et farmakokinetisk studie med forsøgspersoner med levercirrhose (*Child-Pugh*-klasse A, B og C) viste stigninger i eksponering for brivaracetam uanset sygdommens sværhedsgrad (50 %, 57 % og 59 %), der var sammenlignelige med stigninger hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

### *Vægt*

Der er vist et fald på 40 % i *steady-state* plasmakoncentrationen ved kropsvægt, som rangerede fra 46 kg til 115 kg. Dette anses dog ikke som værende en klinisk relevant forskel.

### *Køn*

Der er ingen klinisk relevante kønsforskelle i brivaracetams farmakokinetik.

### *Race*

Brivaracetams farmakokinetik blev ikke påvirket af race (kaukasisk, asiatisk) i signifikant grad i en farmakokinetisk populationsmodellering fra epilepsipatienter. Antallet af patienter med anden etnisk baggrund var begrænsede.

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

EC<sub>50</sub> (brivaracetam plasmakoncentrationer svarende til 50 % af den maksimale virkning) blev anslået til at være 0,57 mg/l. Denne plasmakoncentration er lidt højere end median-eksponeringen, som sås

efter brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Yderligere reduktion i antallet af anfald opnås ved at øge dosis til 100 mg/dag, og en udjævning nås ved 200 mg/dag.

### Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie med en evalueringsperiode på 3 uger og en fast ugentlig optitrering i 3 trin ved brug af den orale opløsning af brivaracetam evalueredes 99 forsøgspersoner i en alder fra 1 måned til < 16 år. Brivaracetam blev administreret ved ugentligt forhøjede doser på ca. 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag. Alle doser blev justeret efter kropsvægt og oversteg ikke en maksimal dosis på 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. I slutningen af evalueringsperioden kunne forsøgspersoner være kvalificerede til at indgå i et langtids-opfølgningsstudie og fortsætte behandling med den sidst modtagne dosis (se pkt. 4.8). Plasmakoncentrationerne blev påvist at være proportionale med dosis hos alle aldersgrupper. Farmakokinetisk populationsmodellering blev udført baseret på sparsomme data om plasmakoncentration indsamlet i det 3 uger lange farmakokinetik-studie og det igangværende langtids-opfølgningsstudie. 232 pædiatriske patienter med epilepsi i alderen fra 2 måneder til 17 år var inkluderet i analysen. Analysen viste, at doser på 5,0 (kropsvægt 10-20 kg) og 4,0 mg/kg/dag (kropsvægt 20-50 kg) giver samme gennemsnitlige *steady-state* plasmakoncentrationer som hos voksne, der får 200 mg/dag. Den estimerede plasmaclearance var 0,96 l/t, 1,61 l/t, 2,18 l/t og 3,19 l/t for børn, der vejede hhv. 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning blev plasmaclearance estimeret til at være 3,58 l/t hos voksne patienter (kropsvægt på 70 kg). Der findes i øjeblikket ingen data hos nyfødte.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I sikkerhedsfarmakologistudier var de dominerende virkninger CNS-relaterede (hovedsageligt forbigående CNS-depression og nedsat spontan lokomotorisk aktivitet) set ved mangedobling (større end 50 gange) af den farmakologisk aktive brivaracetamdosis på 2 mg/kg. Indlæringsevnen og hukommelsen blev ikke påvirket.

Fund, som ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set i toksikologistudier med gentagen dosering hos hunde ved eksponering svarende til klinisk plasma AUC, var hepatotoksisk virkning (hovedsageligt porfyri). Toksikologiske data indsamlet for brivaracetam og et strukturelt relateret stof indikerer dog, at leverforandringerne hos hunden er udviklet gennem mekanismer, som ikke er relevante for mennesker. Der blev ikke set negative leverændringer hos rotter og aber efter kronisk administration af brivaracetam ved doser, der var 5 og 42 gange større end den kliniske AUC-eksponering. Hos aber forekom der CNS-tegn (afkræftelse, tab af balance, klodsede bevægelser) ved 64 gange det kliniske  $C_{max}$ . Disse virkninger blev mindre udtalt over tid.

Genotoksicitetsstudier har ikke påvist mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogenicitetsstudier viste ikke onkogen potentiale hos rotter, mens øget incidens af hepatocellulære tumorer hos hanmus vurderes at skyldes en non-genotoksisk virkningsmekanisme forbundet med en phenobarbital-lignende leverenzyminduktion, hvilket er kendt som et gnaver-specifikt fænomen.

Brivaracetam viste ikke teratogen potentiale og påvirkede ikke fertiliteten hos hverken rotter eller kaniner af begge køn. Der blev observeret embryotoksicitet hos kaniner ved en maternal toksisk brivaracetamdosis svarende til et eksponeringsniveau, der var 8 gange større end den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis. Hos rotter blev det vist, at brivaracetam let krydser placenta, samt udskilles i modermælken i koncentrationer svarende til maternelle plasmakoncentrationer.

Brivaracetam viste ikke afhængighedspotentiale hos rotter.

### Juvenile dyrestudier

Hos juvenile rotter fremkaldte brivaracetam udviklingsmæssige uønskede virkninger (dvs. dødelighed, kliniske tegn, nedsat kropsvægt og lavere hjernevægt) ved eksponeringsniveauer på 6 til 15 gange den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis. Der blev ikke set uønskede



virksomheder på CNS-funktion ved neuropatologisk undersøgelse eller ved histopatologisk undersøgelse af hjernen. Hos juvenile hunde svarede de brivaracetam-inducerede ændringer ved et eksponeringsniveau på 6 gange den kliniske AUC til dem, der blev observeret hos voksne dyr. Der sås ikke uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

#### Kerne

Croscarmellosenatrium  
Lactosemonohydrat  
Betadex  
Lactose, vandfri  
Magnesiumstearat

#### Overtræk

##### *Briviact 10 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (3350)  
Talcum

##### *Briviact 25 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (3350)  
Talcum  
Gul jernoxid (E 172)  
Sort jernoxid (E 172)

##### *Briviact 50 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (3350)  
Talcum  
Gul jernoxid (E 172)  
Rød jernoxid (E 172)

##### *Briviact 75 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (3350)  
Talcum  
Gul jernoxid (E 172)  
Rød jernoxid (E 172)  
Sort jernoxid (E 172)

##### *Briviact 100 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (3350)  
Talcum  
Gul jernoxid (E 172)

Sort jernoxid (E 172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### Briviact 10 mg filmovertukne tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmovertukne tabletter og multipakninger med 168 (3 pakninger a 56) filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister

### Briviact 25 mg filmovertukne tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmovertukne tabletter og multipakninger med 168 (3 pakninger a 56) filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister

### Briviact 50 mg filmovertukne tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmovertukne tabletter og multipakninger med 168 (3 pakninger a 56) filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister

### Briviact 75 mg filmovertukne tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmovertukne tabletter og multipakninger med 168 (3 pakninger a 56) filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister

### Briviact 100 mg filmovertukne tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmovertukne tabletter og multipakninger med 168 (3 pakninger a 56) filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmovertukne tabletter i PVC/PCTFE – Aluminium blister

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2016

Dato for seneste fornyelse: 9. oktober 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Briviact 10 mg/ml oral opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 10 mg brivaracetam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml oral opløsning indeholder 168 mg sorbitol (E 420), 1 mg methylparahydroxybenzoat (E 218) og maksimalt 5,5 mg propylenglycol (E 1520).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Let tyktflydende, klar, farveløs til gullig væske.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Briviact er indiceret som tillægsbehandling til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Lægen skal ordinere den mest hensigtsmæssige formulering og styrke baseret på vægt og dosis. Det anbefales, at forældre og omsorgspersoner administrerer Briviact oral opløsning ved brug af den måleenhed (10 ml eller 5 ml oral doseringssprøjte), der er vedlagt i kartonen.

Følgende tabel sammenfatter den anbefalede dosering for voksne, unge og børn fra 2 år. Dosis skal administreres i to lige store opdelte doser, med ca. 12 timers mellemrum.

Anbefalet initialdosis	Anbefalet vedligeholdelsesdosis	Terapeutisk dosisområde*
<b>Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne</b>		
50 mg/dag (eller 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50-200 mg/dag
<b>Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg</b>		
1 mg/kg/dag (op til 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1-4 mg/kg/dag
<b>Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg</b>		
1 mg/kg/dag (op til 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1-5 mg/kg/dag

\* Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde.

\*\* Baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald

### *Voksne*

Den anbefalede initialdosis er enten 50 mg/dag eller 100 mg/dag baseret på lægens vurdering af nødvendig anfaldsreduktion *versus* potentielle bivirkninger. Afhængigt af patientens individuelle respons og tolerabilitet kan den daglige dosis justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag.

### *Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover*

Den anbefalede startdosis er 50 mg/dag. Brivaracetam kan også startes ved 100 mg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 100 mg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag.

### *Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes ved doser på op til 2 mg/kg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2 mg/kg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 1 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag.

### *Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes ved doser på op til 2,5 mg/kg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2,5 mg/kg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 1 mg/kg/dag og 5 mg/kg/dag.

Dosen per indtagelse for hver patient skal beregnes ved brug af følgende formel:

$$\text{Volumen per administration (ml)} = [\text{vægt (kg)} \times \text{daglig dosis (mg/kg/dag)}] \times 0,05$$

Briviact oral opløsning leveres med:

- en 5 ml sprøjte (med blå målestreger) med trin på 0,1 ml (hvert trin på 0,1 ml svarer til 1 mg brivaracetam). Yderligere gradueringer ved 0,25 ml og 0,75 ml, som starter ved 0,25 ml op til 5 ml er vist.
- en 10 ml sprøjte (med sorte målestreger) med trin på 0,25 ml (hvert trin på 0,25 ml svarer til 2,5 mg brivaracetam).

Lægen skal instruere patienten i korrekt brug af sprøjten.

Hvis den beregnede dosis per indtagelse er 5 mg (0,5 ml) eller mere og op til 50 mg (5 ml), skal den orale 5 ml sprøjte bruges.

Hvis den beregnede dosis per indtagelse er mere 50 mg (5 ml), skal den større orale 10 ml sprøjte bruges.

Den beregnede dosis skal afrundes til nærmeste målestreg. Hvis den beregnede dosis er den samme afstand fra to målestreger, skal den større målestreg bruges.

Nedenstående tabel viser eksempler på mængder af oral opløsning per indtagelse afhængigt af den ordinerede dosis og kropsvægt. Den præcise mængde af oral opløsning skal beregnes i henhold til barnets præcise kropsvægt.

Bemærk, at doseringen er begrænset til målestregerne på sprøjterne. F.eks., for en patient, som skal have en dosis på 2,15 ml, skal mængden rundes op til 2,2 ml, da 5 ml sprøjten kun kan levere 2,1 ml eller 2,2 ml. På samme måde skal en mængde på 1,13 ml rundes ned til en leveret mængde på 1,1 ml.

	<b>Mængder af oral opløsning som skal tages per administration for unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne</b>			
<b>Ordineret dosis</b>	<i>For en dosis på 50 mg/dag</i> <b>25 mg/indtagelse</b>	<i>For en dosis på 100 mg/dag</i> <b>50 mg/indtagelse</b>	<i>For en dosis på 150 mg/dag</i> <b>75 mg/indtagelse</b>	<i>For en dosis på 200 mg/dag</i> <b>100 mg/indtagelse</b>
<b>Anbefalet sprøjte</b>	<b>5 ml</b>		<b>10 ml</b>	
<b>Vægt</b>	<b>Mængde administreret</b>		<b>Mængde administreret</b>	
50 kg eller derover	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

	<b>Mængder af oral opløsning som skal tages per administration for unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg</b>			
<b>Ordineret dosis</b>	<i>For en dosis på 1 mg/kg/dag</i> <b>0,05 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 0,5 mg/kg/indtagelse)	<i>For en dosis på 2 mg/kg/dag</i> <b>0,1 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 1 mg/kg/indtagelse)	<i>For en dosis på 3 mg/kg/dag</i> <b>0,15 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 1,5 mg/kg/indtagelse)	<i>For en dosis på 4 mg/kg/dag</i> <b>0,2 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 2 mg/kg/indtagelse)
<b>Anbefalet sprøjte</b>	<b>5 ml</b>		<b>5 ml eller 10 ml*</b>	
<b>Vægt</b>	<b>Mængde administreret</b>		<b>Mængde administreret</b>	
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)
* For en mængde over 5 ml og op til 10 ml, skal patienten instrueres i at bruge den orale 10 ml sprøjte				

Mængder af oral opløsning som skal tages per administration for børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg					
Ordineret dosis	For en dosis på 1 mg/kg/dag <b>0,05 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 0,5 mg/kg/indtagelse)	For en dosis på 2,5 mg/kg/dag <b>0,125 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 1,25 mg/kg/indtagelse)	For en dosis på 3 mg/kg/dag <b>0,15 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 1,5 mg/kg/indtagelse)	For en dosis på 4 mg/kg/dag <b>0,2 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 2 mg/kg/indtagelse)	For en dosis på 5 mg/kg/dag <b>0,25 ml/kg/indtagelse</b> (svarende til 2,5 mg/kg/indtagelse)
<b>Anbefalet sprøjte: 5 ml</b>					
Vægt	Mængde administreret				
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)

#### *Glemte doser*

Hvis patienter glemmer at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det og tager den efterfølgende dosis til sædvanlig tid om morgenen eller om aftenen. Dette kan forhindre, at plasmakoncentrationen af brivaracetam falder til under virkningsniveauet og forebygge forekomsten af gennembrudsanfald.

#### *Seponering*

Hvis behandlingen med brivaracetam skal seponeres hos patienter under 16 år, anbefales det, at dosis reduceres gradvist med 50 mg/dag hver uge.

Hvis behandlingen med brivaracetam skal seponeres hos patienter under 16 år, anbefales det, at dosis reduceres med maksimalt halvdelen af dosis hver uge indtil en dosis på 1 mg/kg/dag (for patienter med en kropsvægt under 50 kg) eller 50 mg/dag (for patienter med en kropsvægt på 50 kg eller derover) nås.

Efter 1 uges behandling med 50 mg/dag, anbefales det, at dosis i den sidste behandlingsuge er 20 mg/dag.

#### Særlige populationer

##### *Ældre (65 år eller derover)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Den kliniske erfaring hos patienter  $\geq 65$  år er begrænset.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). På grund af manglende data anbefales brug af brivaracetam ikke til patienter med terminal nyresygdom, som er i dialyse.

Baseret på data hos voksne er dosisjustering ikke nødvendig hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen kliniske data for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

##### *Nedsat leverfunktion*

Eksposering for brivaracetam var øget hos voksne patienter med kronisk leversygdom.

Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales følgende justerede doser administreret i 2 opdelte doser, med ca. 12 timers mellemrum, ved alle stadier af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Der foreligger ingen kliniske data for pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

Alder og kropsvægt	Anbefalet initialdosis	Anbefalet maksimal daglig dosis
Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne	50 mg/dag	150 mg/dag
Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

#### *Pædiatriske patienter under 2 år*

Brivaracetams virkning hos pædiatriske patienter under 2 år er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

Brivaracetam oral opløsning kan opløses i vand eller juice umiddelbart før indtagelse og kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Der kan anvendes en nasogastrisk sonde eller en gastrostomisonde til administration af brivaracetam oral opløsning.

Briviact oral opløsning leveres med en 5 ml og en 10 ml oral doseringssprøjte med adapter.

Brugsanvisning findes i indlægssedlen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre pyrrolidonderivater eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret for flere indikationer hos patienter i behandling med antiepileptika inklusive brivaracetam. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko med brivaracetam.

Patienter bør overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til straks at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker eller -adfærd. Se også pkt. 4.8, pædiatriske data.

#### Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data om brug af brivaracetam til patienter med eksisterende leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### Svære kutane bivirkninger

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom, som kan være livstruende eller dødelig, er rapporteret i forbindelse med behandling med brivaracetam. Ved ordination skal patienterne informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på disse reaktioner, skal brivaracetam straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.



## Hjælpestoffer

### *Natriumindhold*

Brivaracetam oral opløsning indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

### *Fructoseintolerans*

Dette lægemiddel indeholder 168 mg sorbitol (E 420) pr. ml. Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

### *Hjælpestoffer der kan forårsage intolerans*

Den orale opløsning indeholder methylparahydroxybenzoate (E 218), der kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Brivaracetam oral opløsning indeholder propylenglycol (E 1520).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Formelle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Farmakodynamiske interaktioner

#### *Samtidig behandling med levetiracetam*

I kliniske studier, selvom antallet var begrænset, blev der ikke observeret fordele ved brivaracetam *versus* placebo hos patienter, som samtidig tog levetiracetam. Der blev ikke observeret yderligere sikkerheds- eller tolerabilitetsproblemer (se pkt. 5.1).

#### *Interaktion med alkohol*

I et farmakokinetisk og farmakodynamisk interaktionsstudie sås der ingen farmakokinetisk interaktion mellem en enkelt dosis brivaracetam 200 mg og kontinuerlig infusion af ethanol 0,6 g/l hos raske forsøgspersoner, men brivaracetam omtrent fordoblede effekten af alkohol på psykomotoriske funktioner, opmærksomhed og hukommelse. Samtidig indtagelse af brivaracetam og alkohol anbefales ikke.

### Farmakokinetiske interaktioner

#### *Virkning af andre lægemidler på brivaracetams farmakokinetik*

*In vitro*-data tyder på, at brivaracetam har et lavt interaktionspotentiale. Brivaracetams vigtigste udskillelsesvej er via CYP-uafhængig hydrolyse. En anden udskillelsesvej omfatter hydroxylering medieret af CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Plasmakoncentrationerne af brivaracetam kan stige, når det administreres samtidig med stærke CYP2C19-hæmmere (f.eks. fluconazol, fluvoxamin), men risikoen for en klinisk relevant CYP2C19-medieret interaktion anses som værende lav. Der foreligger begrænsede kliniske data, der tyder på, at samtidig administration af cannabidiol kan øge plasmaeksponeringen for brivaracetam, muligvis gennem CYP2C19-hæmning, men den kliniske relevans er uvis.

#### *Rifampicin*

Samtidig administration med den stærke enzyminducer rifampicin (600 mg/dag i 5 dage) hos raske forsøgspersoner nedsatte brivaracetam-arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) med 45 %. Den ordinerende læge bør overveje at justere dosis af brivaracetam hos patienter, som initierer eller ophører behandling med rifampicin.

#### *Stærke enzyminducerende antiepileptika*

Plasmakoncentrationerne af brivaracetam nedsættes ved samtidig administration af stærke enzyminducerende antiepileptika (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin), men dosisjustering er ikke nødvendig (se tabel 1).

### Andre enzyminducere

Andre stærke enzyminducere (såsom prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)) kan også nedsætte den systemiske eksponering for brivaracetam. Derfor bør initiering eller ophør af behandling med prikbladet perikum ske med forsigtighed.

### Brivaracetams virkning på andre lægemidler

Brivaracetam 50 mg/dag eller 150 mg/dag påvirkede ikke AUC for midazolam (metaboliseres af CYP3A4). Risikoen for klinisk relevante CYP3A4-interaktioner anses som værende lav.

*In vitro*-studier har vist, at brivaracetam udviser svag eller ingen inhibition af CYP450-isoformer bortset fra CYP2C19. Brivaracetam kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Ved undersøgelse *in vitro* inducerede brivaracetam ikke CYP1A1/2, men forårsagede induktion af CYP3A4 og CYP2B6. Der blev ikke set CYP3A4-induktion *in vivo* (se midazolam ovenfor). CYP2B6-induktion er ikke undersøgt *in vivo* og brivaracetam kan nedsætte plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af CYP2B6 (f.eks. efavirenz). *In vitro*-interaktionsstudier, som havde til formål at vurdere den potentielle inhibitoriske virkning på transportører, konkluderede, at der ikke var nogen klinisk relevante virkninger, bortset fra OAT3. *In vitro* hæmmer Brivaracetam OAT3 med en halv maksimal inhiberende koncentration, som er 42 gange højere end  $C_{\max}$  ved den højeste kliniske dosis. Brivaracetam 200 mg/dag kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som transporteres af OAT3.

### Antiepileptiske lægemidler

Potentielle interaktioner mellem brivaracetam (50 mg/dag til 200 mg/dag) og andre antiepileptika blev undersøgt i en samlet analyse af lægemiddelkoncentrationer i plasma fra alle fase 2-3 studier i en farmakokinetisk populationsanalyse af placebokontrollerede kliniske fase 2-3 studier og i et specifikt lægemiddelinteraktionsstudie (for følgende antiepileptika: carbamazepin, lamotrigin, phenytoin og topiramat). Interaktionernes virkning på plasmakoncentrationerne er opsummeret i tabel 1 (stigning er angivet som “↑” og fald som “↓”, kurven for areal under plasmakoncentrationen *versus* tid er angivet som “AUC”, og den maksimale observerede koncentration er angivet som “ $C_{\max}$ ”).

Tabel 1: Farmakokinetiske interaktioner mellem brivaracetam og andre antiepileptika

Antiepileptikum administreret samtidig	Antiepileptikums virkning på plasmakoncentrationen af brivaracetam	Brivaracetams virkning på plasmakoncentrationen af antiepileptikum
Carbamazepin	AUC 29 % ↓ $C_{\max}$ 13 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Carbamazepin – Ingen Carbamazepinepoxid ↑ (Se nedenfor) Dosisjustering er ikke nødvendig
Clobazam	Der foreligger ingen data	Ingen
Clonazepam	Der foreligger ingen data	Ingen
Lacosamid	Der foreligger ingen data	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Oxcarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroxyderivat, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Ingen
Phenytoin	AUC 21 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Ingen <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> $C_{\max}$ 20 % ↑
Pregabalin	Der foreligger ingen data	Ingen
Topiramat	Ingen	Ingen
Valproinsyre	Ingen	Ingen
Zonisamid	Der foreligger ingen data	Ingen

<sup>a</sup> baseret på et studie, der omfattede administration af en supratherapeutisk brivaracetamdosis på 400 mg/dag.

### *Carbamazepin*

Brivaracetam er en moderat reversibel inhibitor af epoxidhydrolase, hvilket resulterer i en forøget koncentration af carbamazepinepoxid, der er carbamazepins aktive metabolit. I kontrollerede kliniske studier steg plasmakoncentrationen af carbamazepinepoxid gennemsnitligt med 37 %, 62 % og 98 % med lav variabilitet ved brivaracetamdosier på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. Der blev ikke observeret nogen sikkerhedsrisici. Der var ingen additiv effekt af brivaracetam og valproat på AUC for carbamazepinepoxid.

### Orale kontrceptiva

Samtidig administration af brivaracetam (100 mg/dag) med et oralt kontrceptiv, som indeholdt ethinylestradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), påvirkede ikke de to stoffers farmakokinetik. Når brivaracetamdosier på 400 mg/dag (to gange den anbefalede daglige maksimumdosis) blev administreret samtidig med et oralt kontrceptiv, som indeholdt ethinylestradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), blev der observeret en reduktion på 27 % og 23 % i AUC for henholdsvis østrogen og progestin uden påvirkning af suppression af ovulationen. Der var generelt ingen ændring i profilerne for koncentration-tid af de endogene markører estradiol, progesteron, luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og kønshormonbindende globulin (SHBG).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder

Læger skal drøfte familiestiftelse og prævention med kvinder i den fødedygtige alder, som tager brivaracetam (se "Graviditet").

Hvis en kvinde beslutter sig for at blive gravid, bør anvendelsen af brivaracetam omhyggeligt revurderes.

### Graviditet

#### *Risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske lægemidler generelt*

For alle antiepileptika er det blevet påvist, at prævalensen af misdannelser hos børn af kvinder med epilepsi er to til tre gange højere end de ca. 3 % for den generelle population. Der er observeret en stigning af misdannelser ved polyterapi i den behandlede population, men det er ikke blevet belyst i hvilket omfang behandlingen og/eller den underliggende sygdom er ansvarlig. Seponering af behandling med antiepileptika kan medføre forværring af sygdommen, hvilket kan være skadelig for moderen og fosteret.

#### *Risici forbundet med brivaracetam*

Der foreligger begrænsede data vedrørende brug af brivaracetam hos gravide kvinder. Der findes ingen data vedrørende placentapassage hos mennesker, men det blev vist, at brivaracetam let krydser placenta hos rotter (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Dyrestudier har ikke påvist teratogent potentiale for brivaracetam (se pkt. 5.3).

Brivaracetam blev brugt som tillægsbehandling i kliniske studier, og når det blev brugt sammen med carbamazepin, fremkaldte det en dosisrelateret stigning i koncentrationen af den aktive metabolit carbamazepinepoxid (se pkt. 4.5). Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den kliniske betydning af denne virkning på graviditeten.

Af forsigtighedshensyn bør brivaracetam ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klinisk nødvendigt, dvs. (hvis fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fosteret).

### Amning

Brivaracetam udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med brivaracetam skal ophøre, idet der tages højde for de terapeutiske fordele for moderen. I tilfælde af samtidig administration af brivaracetam og carbamazepin kan mængden af carbamazepinepoxid i modermælken stige. Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den kliniske betydning.

### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende brivaracetams virkning på fertilitet. Hos rotter havde brivaracetam ingen virkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Brivaracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da den individuelle følsomhed kan være forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed, svimmelhed eller andre CNS-relaterede symptomer. Patienter skal rådes til at udvise forsigtighed ved kørsel eller betjening af potentielt farlige maskiner, indtil de er fortrolige med brivaracetams indvirkning på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger (> 10 %) med brivaracetambehandling var: døsighed (14,3 %) og svimmelhed (11,0 %). De var normalt milde til moderate i intensitet. Døsighed og træthed blev rapporteret hyppigere i takt med stigende dosis.

Seponeringsraten på grund af bivirkninger var 3,5 %, 3,4 % og 4,0 % for doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag for patienter, som var randomiseret til brivaracetam, og 1,7 % for patienter, som var randomiseret til placebo. De bivirkninger, som hyppigst resulterede i seponering af behandlingen med brivaracetam, var svimmelhed (0,8 %) og krampe (0,8 %).

### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, som blev identificeret efter gennemgang af sikkerhedsdatabasen for de tre placebo-kontrollerede, fastdosis-studier hos patienter  $\geq 16$  år og efter markedsføring, er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og frekvens.

Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres frekvens er defineret på følgende måde: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Almindelig	Influenza
<b>Blod og lymfesystem</b>	Ikke almindelig	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	Ikke almindelig	Type I overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Almindelig	Nedsat appetit
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	Almindelig	Depression, angst, insomni, irritabilitet
<b>Nervesystemet</b>	Ikke almindelig	Selvmodstanker, psykiske forstyrrelser, aggression, agitation
	Meget almindelig	Svimmelhed, døsighed
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Almindelig	Konvulsioner, vertigo
	Almindelig	Infektioner i de øvre luftveje, hoste

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme, opkastning, konstipation
Hud og subkutane væv	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed

<sup>(1)</sup> Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret neutropeni hos 0,5 % (6/1.099) af patienterne, som fik brivaracetam, og hos 0 % (0/459) af patienterne, som fik placebo. Fire af disse forsøgspersoner havde nedsat neutrofiltal ved *baseline* og oplevede yderligere fald i neutrofiltallet efter initiering af behandlingen med brivaracetam. Ingen af de 6 tilfælde af neutropeni var alvorlige, krævede særlig behandling eller førte til seponering af brivaracetam, og ingen af patienterne fik ledsagende infektioner.

Der blev rapporteret selvmordstanker hos 0,3 % (3/1.099) af patienterne, som fik brivaracetam, og hos 0,7 % (3/459) af patienterne, som fik placebo. I de korterevarende kliniske studier med brivaracetam hos epilepsipatienter var der ingen tilfælde med fuldbyrdet selvmord og selvmordsforsøg, dog blev både selvmord og selvmordsforsøg rapporteret i åbne forlængelsesstudier (se pkt. 4.4).

Under klinisk udvikling blev der rapporteret reaktioner, som tydede på akut (type I) overfølsomhed hos et lille antal patienter, som fik brivaracetam (9/3.022).

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen af brivaracetam observeret hos børn fra 1 måned svarede til sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. I de åbne, ukontrollerede langtidsstudier, blev der rapporteret selvmordstanker hos 4,7 % af pædiatriske patienter (vurderet fra 6 år og derofter, mere almindelige hos unge), sammenlignet med 2,4 % af voksne, og adfærdsforstyrrelser blev rapporteret hos 24,8 % af pædiatriske patienter sammenlignet med 15,1 % af voksne. Størstedelen af hændelserne var af mild eller moderat intensitet, ikke alvorlige og medførte ikke seponering af studiemedicin. En yderligere bivirkning rapporteret hos børn var psykomotorisk hyperaktivitet (4,7 %).

Der blev ikke identificeret noget specifikt mønster for bivirkninger hos børn fra 1 måned til < 4 år ved sammenligning med ældre pædiatriske aldersgrupper. Der blev ikke identificeret signifikant sikkerhedsinformation, som angiver den stigende forekomst af en bestemt bivirkning i denne aldersgruppe. Da tilgængelige data for børn under 2 år er begrænsede, er brivaracetam ikke indiceret til denne aldersgruppe. Der er begrænsede kliniske data hos nyfødte.

#### Ældre

Af de 130 ældre forsøgspersoner, som deltog i fase 2/3 i udviklingsprogrammet for brivaracetam (44 med epilepsi), var 100 i alderen 65-74 år og 30 i alderen 75-84 år. Sikkerhedsprofilen hos ældre patienter syntes at svare til den, som er observeret hos yngre voksne patienter.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## 4.9 Overdosering

#### Symptomer

Der er begrænset klinisk erfaring vedrørende overdosering med brivaracetam hos mennesker. Der er rapporteret om dødsghed og svimmelhed hos én rask forsøgsperson, som tog én 1.400 mg brivaracetam enkelt-dosis.

Følgende bivirkninger blev rapporteret ved overdosering af brivaracetam efter markedsføring: kvalme, vertigo, balanceforstyrrelse, angst, træthed, irritabilitet, aggression, insomni, depression og selvmordstanker. Generelt var bivirkningerne forbundet med overdosering af brivaracetam i overensstemmende med de kendte bivirkninger.

#### Behandling af overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med brivaracetam. Behandling af en overdosis bør omfatte generelle understøttende tiltag. Da mindre end 10 % af brivaracetam udskilles via urinen, forventes hæmodialyse ikke at øge clearance af brivaracetam i signifikant grad (se pkt. 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX23

#### Virkningsmekanisme

Brivaracetam viser en høj og selektiv affinitet for til det synaptiske vesikelprotein 2A (SV2A), som er et transmembrant glycoprotein, som findes på præsynaptisk niveau i neuroner og endokrine celler. Selvom dette proteins præcise rolle endnu ikke er klarlagt, er det vist, at det modulerer eksocytose af neurotransmittere. Binding til SV2A menes at være den primære mekanisme til brivaracetams antiepileptiske aktivitet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af brivaracetam som tillægsbehandling ved partielle anfald (*partial-onset seizures* - POS) blev bestemt hos forsøgspersoner fra 16 år og derover i 3 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske multicenterstudier med fast dosis. Den daglige brivaracetamdosis varierede fra 5 til 200 mg/dag på tværs af studierne. Alle studierne havde en 8-ugers *baseline*-periode efterfulgt af en 12-ugers behandlingsperiode uden optitrering. 1.558 patienter fik studiemedicin og 1.099 af disse fik brivaracetam. Studieinklusionskriterierne krævede, at patienterne havde ukontrollerede POS uanset, om de samtidig fik behandling med 1 eller 2 antiepileptika. Det var påkrævet, at patienterne havde mindst 8 POS i løbet af *baseline*-perioden. De primære endepunkter i fase 3 studierne var den procentvise reduktion i frekvensen af POS i forhold til placebo, og 50 % responsraten baseret på 50 % reduktion i frekvensen af POS fra *baseline*.

De mest almindelige antiepileptika, som blev taget på tidspunktet for initiering af studiet, var carbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), oxcarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), phenytoin (10,2 %) og levetiracetam (9,8 %). Median *baseline*-frekvensen af anfald på tværs af de 3 studier var 9 anfald pr. 28 dage. Patienterne havde en gennemsnitlig epilepsivarighed på 23 år. Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 2. Samlet set var brivaracetam i doser på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag effektivt som tillægsbehandling af partielle anfald hos patienter fra 16 år og op efter.

Tabel 2: Væsentlige virkningsresultater for partielle anfald pr. 28 dage

Studie					Placebo		Brivaracetam			
					* Statistisk signifikant (p-værdi)					
					50 mg/dag		100 mg/dag		200 mg/dag	
Studie N01253 <sup>(1)</sup>										
					n=96		n=101			
50 % responsrate					16,7		32,7* (p=0,008)		~	

Studie	Placebo	Brivaracetam * Statistisk signifikant (p-værdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studie N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n=100	n=99	n=100	
50 % responsrate	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studie N01358</b>				
	n=259		n=252	n=249
50 % responsrate	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p=0,001)
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserede patienter, som fik mindst 1 dosis af studiemedicinen

~ Dosis ikke undersøgt

\* Statistisk signifikant

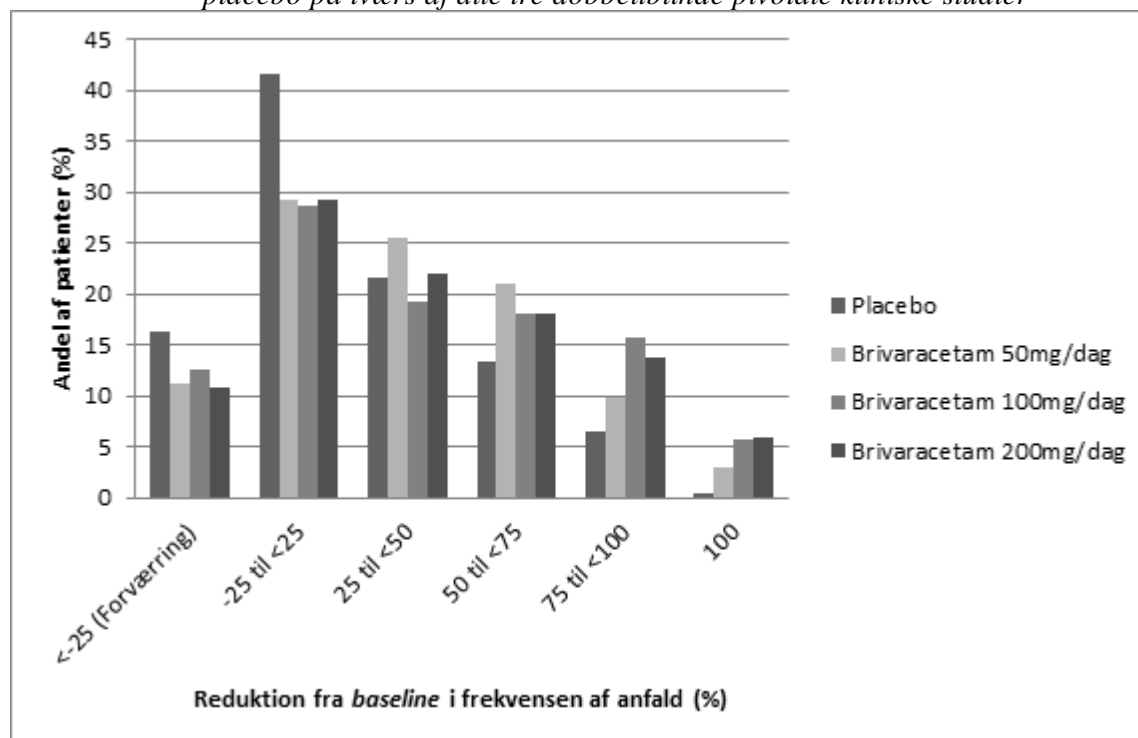
<sup>(1)</sup> Ca. 20 % af patienterne fik samtidig behandling med levetiracetam

<sup>(2)</sup> På baggrund af den sekventielle testprocedure opnåede de primære endepunkter for N01252 ikke statistisk signifikans. 100 mg/dag dosen var nominelt signifikant.

I kliniske studier var reduktionen i frekvensen af anfald i forhold til placebo højere med dosen på 100 mg/dag end med dosen på 50 mg/dag. Bortset fra dosisafhængige stigninger i incidensen af dødsghed og træthed, havde brivaracetam 50 mg/dag og 100 mg/dag en tilsvarende sikkerhedsprofil, inklusive CNS-relaterede bivirkninger og langtidsbehandling.

Figur 1 viser procentdelen af patienter (eksklusive patienter, som samtidig fik levetiracetam) i alle 3 studier kategoriseret efter reduktion i POS pr. 28 dage fra *baseline*. Patienter med en stigning i antallet af POS på mere en 25 % er vist til venstre som ”forværring”. Patienter med en forbedring i den procentvise reduktion i frekvensen af POS ved *baseline* er vist i de 4 koloner længst til højre. Procentdelen af patienter med mindst 50 % reduktion i frekvensen af anfald var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % og 37,8 % for henholdsvis placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag.

Figur 1: Antal patienter kategoriseret efter anfaldsrespons over 12 uger for brivaracetam og placebo på tværs af alle tre dobbeltblinde pivotale kliniske studier



I en samlet analyse af de tre pivotale kliniske studier blev der ikke set forskelle i virkning (målt som 50 % responsrate) inden for dosisområdet 50 mg/dag til 200 mg/dag, når brivaracetam blev givet samtidig med andre inducerende eller ikke-inducerende antiepileptika. I kliniske studier blev 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) og 4,0 % (10/249) af patienterne, som fik henholdsvis brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag, anfaldsfrie i løbet af en 12-ugers behandlingsperiode sammenlignet med 0,5 % (2/148) af patienterne, som fik placebo.

Hos patienter med type IC-anfald (sekundære generaliserede tonisk-kloniske anfald) ved *baseline* blev der observeret forbedring af median procentvis reduktion i frekvensen af anfald pr. 28 dage (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) og 82,1 % (n=75) af patienterne, som fik brivaracetam henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag sammenlignet med 33,3 % (n=115) af patienterne, som fik placebo).

Virkingen af brivaracetam som monoterapi er ikke klarlagt. Brivaracetam anbefales ikke som monoterapi.

#### Behandling med levetiracetam

Levetiracetam blev administreret som antiepileptisk tillægsbehandling hos ca. 20 % af patienterne i to randomiserede, placebokontrollerede kliniske fase 3 studier. Selvom antallet af forsøgspersoner var begrænset, blev der ikke observeret nogen fordel hos patienter, som tog levetiracetam og fik tillægsbehandling med brivaracetam *versus* patienter, som tog levetiracetam og placebo, hvilket kan afspejle konkurrence ved 2V2A-bindingsstedet. Der blev ikke observeret andre sikkerheds- eller tolerabilitetsproblemer.

I et tredje studie viste en præspecificeret analyse virkning for 100 mg/dag og 200 mg/dag set i forhold til placebo hos patienter med tidligere eksponering for levetiracetam. Den lavere virkning observeret hos disse patienter, sammenlignet med virkingen hos patienter, som ikke tidligere havde fået levetiracetam, skyldtes sandsynligvis det større antal af tidligere anvendt antiepileptika samt højere anfaldsfrekvens ved *baseline*.



### *Ældre (65 år og derover)*

De tre pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier inkluderede 38 ældre patienter i alderen 65 år til 80 år. Selvom data er begrænsede, svarede virkningen til den, som kendes fra yngre forsøgspersoner.

### *Åbne forlængelsesstudier*

På tværs af alle studier blev 81,7 % af patienterne, som gennemførte de randomiserede studier, inkluderet i længerevarende åbne forlængelsesstudier. 5,3 % af forsøgspersonerne, som fik brivaracetam i 6 måneder (n=1.500) var anfaldsfrie sammenlignet med 4,6 % og 3,7 % af forsøgspersonerne, som fik brivaracetam i henholdsvis 12 måneder (n=1.188) og 24 måneder (n=847). Men da en stor del af forsøgspersonerne (26 %) udgik fra de åbne studier på grund af manglende virkning, kan der være opstået et udvælgelsesbias, idet forsøgspersonerne, som blev i studiet, responderede bedre end dem, som havde afsluttet studiet før tid.

Hos patienter, som blev fulgt i op til 8 år i åbne forlængelsesstudier, svarede sikkerhedsprofilen til den, som blev observeret i de korterevarende, placebokontrollerede kliniske studier.

### Pædiatrisk population

Hos børn på 2 år eller derover svarer patofysiologien af de partielle anfald til dem, der ses hos unge og voksne. Erfaring med epilepsilægemidler indikerer, at resultaterne af effektstudier udført hos voksne kan ekstrapoleres til børn ned til en alder på 2 år, forudsat den pædiatriske dosistilpasning er fastslået, og sikkerheden er påvist (se pkt. 5.2 og 4.8). Doser hos patienter fra 2 år blev bestemt ved dosistilpasning baseret på vægt, hvilket er påvist at føre til tilsvarende plasmakoncentrationer som set hos voksne, der tager en effektiv dosis (pkt. 5.2).

Et længerevarende, ukontrolleret åbent sikkerhedsstudie inkluderede børn (fra 1 måned til under 16 år), som fortsatte behandling efter fuldførelse af farmakokinetik-studiet (se pkt. 5.2), børn som fortsatte behandling efter fuldførelse af i.v. (intravenøst)-sikkerhedsstudiet, og børn, der indgik direkte i sikkerhedsstudiet. Børn, som indgik direkte, fik en startdosis af brivaracetam på 1 mg/kg/dag, som blev øget op til 5 mg/kg/dag, afhængigt af respons og tolerabilitet, ved at fordoble dosen med ugentlige intervaller. Ingen børn fik en dosis på mere end 200 mg/dag. For børn, som vejede 50 kg eller derover, var startdosen af brivaracetam 50 mg/dag, som, afhængigt af respons og tolerabilitet blev øget op til højst 200 mg/dag med ugentlige forhøjelser på 50 mg/dag.

I alt har 186 børn med POS i alderen fra 1 måned til < 16 år fået brivaracetam i de åbne sikkerheds- og farmakokinetik-studier som tillægsbehandling, hvoraf 149 er blevet behandlet i  $\geq 3$  måneder, 138 i  $\geq 6$  måneder, 123 i  $\geq 12$  måneder, 107 i  $\geq 24$  måneder og 90 i  $\geq 36$  måneder.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med brivaracetam i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved epilepsi med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Brivaracetam filmovertrukne tabletter, oral opløsning og injektionsvæske, opløsning viser samme AUC, mens den maksimale plasmakoncentration er lidt højere efter intravenøs administration. Brivaracetam udviser lineær og tidsuafhængig farmakokinetik med lav intra- og interindividuel variation, samt komplet absorption, meget lav proteinbinding, renal udskillelse efter omfattende biotransformation og farmakologisk inaktive metabolitter.

## Absorption

Brivaracetam absorberes hurtig og fuldstændigt efter oral administration og den absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %. Median  $t_{\max}$  for tabletter, som tages uden mad, er 1 time ( $t_{\max}$  interval er 0,25 til 3 timer).

Samtidig administration med et fedtrigt måltid bremser absorptionsraten (median  $t_{\max}$  3 timer) og sænker den maksimale plasmakonzentration (37 % lavere) af brivaracetam, mens absorptionsgraden forblev uændret.

## Fordeling

Brivaracetam bindes svagt ( $\leq 20$  %) til plasmaproteiner. Fordelingsvolumen er 0,5 l/kg, en værdi, der ligger tæt på kroppens totale vandindhold.

På grund af dets lipofilitet (Log P) har brivaracetam en høj cellemembranpermeabilitet.

## Biotransformation

Brivaracetam metaboliseres primært ved hydrolyse af amid-delen til dannelsen af den tilsvarende carboxylsyre (ca. 60 % af udskillelsen), og sekundært ved hydroxylering af propyl-sidekæden (ca. 30 % af udskillelsen). Hydrolysen af amid-delen som danner carboxylsyre-metabolitten (34 % af dosis i urinen) understøttes af hepatisk og ekstrahepatisk amidase. Hydroxyleringen af brivaracetam medieres primært af CYP2C19 *in vitro*. Begge metabolitter metaboliseres yderligere til en almindelig hydroxyleret syre dannet fortrinsvist ved hydroxylering af propyl-sidekæden på carboxylsyre-metabolitten (hovedsageligt af CYP2C9). *In vivo* falder produktionen af hydroxymetabolitten tifoldigt hos mennesker, der har ineffektive mutationer af CYP2C19, mens brivaracetam selv stiger med 22 % eller 42 % hos personer, hvor et eller begge alleler er muteret. De tre metabolitter er ikke farmakologisk aktive.

## Elimination

Brivaracetam elimineres primært ved metabolisme og ved udskillelse via urinen. Mere end 95 % af dosis, inklusive metabolitter, udskilles i urinen inden for 72 timer efter indtagelse. Mindre end 1 % af dosis udskilles i fæces og mindre end 10 % af brivaracetam udskilles uomdannet i urinen. Den terminale plasmahalveringstid ( $t_{1/2}$ ) er ca. 9 timer. Den totale plasmaclearance hos patienter blev anslået til at være 3,6 l/t.

## Linearitet

Farmakokinetikken er proportional med dosis fra 10 til mindst 600 mg.

## Interaktion med andre lægemidler

Brivaracetam udskilles via flere veje, inklusive renal udskillelse, non-CYP-medieret hydrolyse og CYP-medieret oxidation. *In vitro* er brivaracetam ikke et substrat af humant P-glycoprotein (P-gp), multimedieinske resistensproteiner (MRP) 1 og 2, og sandsynligvis ikke organisk anion-transporter polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3.

*In vitro*-tests viste, at brivaracetam eksponering ikke burde blive signifikant påvirket af CYP (f.eks. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4) inhibitorer.

*In vitro*, var brivaracetam ikke inhibitor af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transporterne P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OCT1 ved kliniske relevante koncentrationer. Brivaracetam inducerede ikke CYP1A2 *in vitro*.

## Farmakokinetiske forhold hos specielle patientgrupper

### *Ældre (65 år og derover)*

I et studie med ældre forsøgspersoner (65 til 79 år; med kreatininclearance på 53 til 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), som fik brivaracetam 400 mg/dag administreret som to administrationer, var brivaracetams plasmahalveringstid 7,9 timer for 65 til 75 års gruppen og 9,3 timer for >75 års gruppen. Brivaracetams *steady-state* plasmaclearance (0,76 ml/min/kg) svarende til den, som sås hos unge raske mandlige forsøgspersoner (0,83 ml/min/kg) (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Et studie med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og ikke dialysekrævende) viste, at brivaracetams plasma-AUC var øget i moderat grad (+21 %) i forhold til hos raske forsøgspersoner, mens AUC af syre-, hydroxy- og hydroxysyremetabolitterne blev øget henholdsvis 3-, 4- og 21-fold. Den renale clearance af disse ikke-aktive metabolitter var reduceret 10-foldigt. Hydroxysyre-metabolitten viste ingen sikkerhedsrisici i non-kliniske studier. Brivaracetam er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får hæmodialyse (se pkt. 4.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Et farmakokinetisk studie med forsøgspersoner med levercirrhose (*Child-Pugh*-klasse A, B og C) viste stigninger i eksponering for brivaracetam uanset sygdommens sværhedsgrad (50 %, 57 % og 59 %), der var sammenlignelige med stigninger hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

### *Vægt*

Der er vist et fald på 40 % i *steady-state* plasmakoncentrationen ved kropsvægt, som rangerede fra 46 kg til 115 kg. Dette anses dog ikke som værende en klinisk relevant forskel.

### *Køn*

Der er ingen klinisk relevante kønsforskelle i brivaracetams farmakokinetik.

### *Race*

Brivaracetams farmakokinetik blev ikke påvirket af race (kaukasisk, asiatisk) i signifikant grad i en farmakokinetisk populationsmodellering fra epilepsipatienter. Antallet af patienter med anden etnisk baggrund var begrænsede.

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

EC<sub>50</sub> (brivaracetam plasmakoncentrationer svarende til 50 % af den maksimale virkning) blev anslået til at være 0,57 mg/l. Denne plasmakoncentration er lidt højere end median-eksponeringen, som sås efter brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Yderligere reduktion i antallet af anfald opnås ved at øge dosis til 100 mg/dag, og en udjævning nås ved 200 mg/dag.

## Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie med en evalueringsperiode på 3 uger og fast ugentlig optitrering i 3 trin ved brug af den orale opløsning af brivaracetam evalueredes 99 forsøgspersoner i en alder fra 1 måned til < 16 år. Brivaracetam blev administreret ved ugentligt forhøjede doser på ca. 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag. Alle doser blev justeret efter kropsvægt og oversteg ikke en maksimal dosis på 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. I slutningen af evalueringsperioden kunne forsøgspersoner være kvalificerede til at indgå i et langtids-opfølgningsstudie og fortsætte behandling med den sidst modtagne dosis (se pkt. 4.8). Plasmakoncentrationerne blev påvist at være proportionale med dosis hos alle aldersgrupper. Farmakokinetisk populationsmodellering blev udført baseret på sparsomme data om plasmakoncentration indsamlet i det 3 uger lange farmakokinetik-studie og det igangværende langtids-opfølgningsstudie. 232 pædiatriske patienter med epilepsi i alderen fra 2 måneder til 17 år var inkluderet i analysen. Analysen viste, at doser på 5,0 (kropsvægt 10-20 kg) og 4,0 mg/kg/dag (kropsvægt 20-50 kg) giver samme gennemsnitlige *steady-state* plasmakoncentrationer som hos voksne, der får 200 mg/dag. Den estimerede plasmaclearance var 0,96 l/t, 1,61 l/t, 2,18 l/t og 3,19 l/t for børn, der vejede hhv. 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning blev

plasmaclearance estimeret til at være 3,58 l/t hos voksne patienter (kropsvægt på 70 kg). Der findes i øjeblikket ingen data hos nyfødte.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I sikkerhedsfarmakologistudier var de dominerende virkninger CNS-relaterede (hovedsageligt forbigående CNS-depression og nedsat spontan lokomotorisk aktivitet) set ved mangedobling (større end 50 gange) af den farmakologisk aktive brivaracetam-dosis på 2 mg/kg. Indlæringssevnen og hukommelsen blev ikke påvirket.

Fund, som ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set i toksikologistudier med gentagen dosering hos hunde ved eksponering svarende til klinisk plasma AUC, var hepatotoksisk virkning (hovedsageligt porfyri). Toksikologiske data indsamlet for brivaracetam og et strukturelt relateret stof indikerer dog, at leverforandringerne hos hunden er udviklet gennem mekanismer, som ikke er relevante for mennesker. Der blev ikke set negative leverændringer hos rotter og aber efter kronisk administration af brivaracetam ved doser, der var 5 og 42 gange større end den kliniske AUC-eksponering. Hos aber forekom der CNS-tegn (afkræftelse, tab af balance, klodsede bevægelser) ved 64 gange det kliniske  $C_{max}$ . Disse virkninger blev mindre udtalt over tid.

Genotoksicitetsstudier har ikke påvist mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogenicitetsstudier viste ikke onkogen potentiale hos rotter, mens øget incidens af hepatocellulære tumorer hos hanmus vurderes at skyldes en non-genotoksisk virkningsmekanisme forbundet med en phenobarbital-lignende leverenzyminduktion, hvilket er kendt som et gnaver-specifikt fænomen.

Brivaracetam viste ikke teratogen potentiale og påvirkede ikke fertiliteten hos hverken rotter eller kaniner af begge køn. Der blev observeret embryotoksicitet hos kaniner ved en maternal toksisk brivaracetam-dosis svarende til et eksponeringsniveau, der var 8 gange større end den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis. Hos rotter blev det vist, at brivaracetam let krydser placenta, samt udskilles i modermælken i koncentrationer svarende til maternelle plasmakoncentrationer.

Brivaracetam viste ikke afhængighedspotentiale hos rotter.

#### Juvenile dyrestudier

Hos juvenile rotter fremkaldte brivaracetam udviklingsmæssige uønskede virkninger (dvs. dødelighed, kliniske tegn, nedsat kropsvægt og lavere hjernevægt) ved eksponeringsniveauer på 6 til 15 gange den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis. Der blev ikke set uønskede virkninger på CNS-funktion ved neuropatologisk undersøgelse eller ved histopatologisk undersøgelse af hjernen. Hos juvenile hunde svarede de brivaracetam-inducerede ændringer ved et eksponeringsniveau på 6 gange den kliniske AUC til dem, der blev observeret hos voksne dyr. Der sås ikke uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Natriumcitrat  
Citronsyre, vandfri (til justering af pH)  
Methylparahydroxybenzoat (E 218)  
Carmellosenatrium  
Sucralose  
Sorbitol, flydende (E 420)  
Glycerol (E 422)  
Hindbærearoma (propylenglycol (E 1520) 90 % - 98 %)  
Vand, rensat

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Efter første åbning: 8 måneder.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

300 ml brun glasflaske (type III) med en hvid, børnesikret lukning (polypropylen) i en karton, der også indeholder en 5 ml (blå målestreger) og en 10 ml (sorte målestreger) gradueret oral doseringssprøjte (polypropylen, polyethylen) og en adapter til sprøjten (polyethylen).

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel, ufortyndet eller fortyndet, samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/021

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2016

Dato for seneste fornyelse: 9. oktober 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 10 mg brivaracetam.

Hvert 5 ml hætteglas indeholder 50 mg brivaracetam.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 3,8 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning (injektion/infusion)

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Briviact er indiceret som tillægsbehandling til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn i alderen fra 2 år med epilepsi.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Brivaracetam injektions-/infusionsvæske, opløsning er et alternativ til patienter, når oral administration midlertidigt ikke er mulig. Der er ingen erfaring med intravenøs administration af brivaracetam to gange dagligt i mere end 4 dage.

Følgende tabel sammenfatter den anbefalede dosering for voksne, unge og børn fra 2 år. Dosis skal administreres i to lige store opdelte doser, med ca. 12 timers mellemrum.

Anbefalet initialdosis	Anbefalet vedligeholdelsesdosis	Terapeutisk dosisområde*
<b>Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne</b>		
50 mg/dag (eller 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50-200 mg/dag
<b>Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg</b>		
1 mg/kg/dag (op til 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1-4 mg/kg/dag
<b>Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg</b>		
1 mg/kg/dag (op til 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1-5 mg/kg/dag

\* Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde.

\*\* Baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald

### *Voksne*

Brivaracetam kan initieres enten som intravenøs eller oral administration. Ved omstilling fra oral til intravenøs administration eller *vice versa* skal den totale daglige dosis og administrationsfrekvens bibeholdes.

Den anbefalede initialdosis er enten 50 mg/dag eller 100 mg/dag baseret på lægens vurdering af nødvendig anfaldsreduktion *versus* potentielle bivirkninger.. Afhængigt af patientens individuelle respons og tolerabilitet kan den daglige dosis justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag.

### *Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover*

Den anbefalede startdosis er 50 mg/dag. Brivaracetam kan også startes ved 100 mg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 100 mg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag.

### *Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes ved doser på op til 2 mg/kg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2 mg/kg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 1 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag.

### *Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes ved doser på op til 2,5 mg/kg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2,5 mg/kg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 1 mg/kg/dag og 5 mg/kg/dag.

### *Glemte doser*

Hvis patienter glemmer at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det og tager den efterfølgende dosis til sædvanlig tid om morgenen eller om aftenen. Dette kan forhindre, at plasmakoncentrationen af brivaracetam falder til under virkningsniveauet og forebygge forekomsten af gennembrudsanfald.

### *Seponering*

Hvis behandlingen med brivaracetam skal seponeres hos patienter under 16 år, anbefales det, at dosis reduceres gradvist med 50 mg/dag hver uge.

Hvis behandlingen med brivaracetam skal seponeres hos patienter under 16 år, anbefales det, at dosis reduceres med maksimalt halvdelen af dosis hver uge indtil en dosis på 1 mg/kg/dag (for patienter med en kropsvægt under 50 kg) eller 50 mg/dag (for patienter med en kropsvægt på 50 kg eller derover) nås.

Efter 1 uges behandling med 50 mg/dag, anbefales det, at dosis i den sidste behandlingsuge er 20 mg/dag.

### Særlige populationer

#### *Ældre (65 år eller derover)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Den kliniske erfaring hos patienter  $\geq 65$  år er begrænset.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). På grund af manglende data anbefales brug af brivaracetam ikke til patienter med terminal nyresygdom, som er i dialyse. Baseret på data hos voksne er dosisjustering ikke nødvendig hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen kliniske data for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

### Nedsat leverfunktion

Eksponering for brivaracetam var øget hos voksne patienter med kronisk leversygdom.

Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales følgende justerede doser administreret i 2 opdelte doser, med ca. 12 timers mellemrum, ved alle stadier af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Der foreligger ingen kliniske data for pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

Alder og kropsvægt	Anbefalet initialdosis	Anbefalet maksimal daglig dosis
Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne	50 mg/dag	150 mg/dag
Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

### Pædiatriske patienter under 2 år

Brivaracetams virkning hos pædiatriske patienter under 2 år er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

- Intravenøs bolus: brivaracetam kan administreres som intravenøs bolus uden fortynding.
- Intravenøs infusion: brivaracetam kan fortyndes i en kompatibel fortyndingsvæske og administreres som intravenøs infusion over 15 minutter (se pkt. 6.6). Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

Brivaracetam bolusinjektion eller intravenøs injektion er ikke blevet undersøgt ved akutte tilstande, f.eks. status epilepticus, og anbefales derfor ikke til sådanne tilstande.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre pyrrolidonderivater eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret for flere indikationer hos patienter i behandling med antiepileptika inklusive brivaracetam. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko med brivaracetam.

Patienter bør overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til straks at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker eller -adfærd. Se også pkt. 4.8, pædiatriske data.

### Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data om brug af brivaracetam til patienter med eksisterende leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### Svære kutane bivirkninger

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom, som kan være livstruende eller dødelig, er rapporteret i forbindelse med behandling med brivaracetam. Ved ordination skal patienterne informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår



tegn og symptomer på disse reaktioner, skal brivaracetam straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes

### Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder 19,1 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Formelle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Farmakodynamiske interaktioner

#### *Samtidig behandling med levetiracetam*

I kliniske studier, selvom antallet var begrænset, blev der ikke observeret fordele ved brivaracetam *versus* placebo hos patienter, som samtidig tog levetiracetam. Der blev ikke observeret yderligere sikkerheds- eller tolerabilitetsproblemer (se pkt. 5.1).

#### *Interaktion med alkohol*

I et farmakokinetisk og farmakodynamisk interaktionsstudie sås der ingen farmakokinetisk interaktion mellem en enkeltdosis brivaracetam 200 mg og kontinuerlig infusion af ethanol 0,6 g/l hos raske forsøgspersoner, men brivaracetam omtrent fordoblede effekten af alkohol på psykomotoriske funktioner, opmærksomhed og hukommelse. Samtidig indtagelse af brivaracetam og alkohol anbefales ikke.

### Farmakokinetiske interaktioner

#### *Virkning af andre lægemidler på brivaracetams farmakokinetik*

*In vitro*-data tyder på, at brivaracetam har et lavt interaktionspotentiale. Brivaracetams vigtigste udskillelsesvej er via CYP-uafhængig hydrolyse. En anden udskillelsesvej omfatter hydroxylering medieret af CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Plasmakoncentrationerne af brivaracetam kan stige, når det administreres samtidig med stærke CYP2C19-hæmmere (f.eks. fluconazol, fluvoxamin), men risikoen for en klinisk relevant CYP2C19-medieret interaktion anses som værende lav. Der foreligger begrænsede kliniske data, der tyder på, at samtidig administration af cannabidiol kan øge plasmaeksponeringen for brivaracetam, muligvis gennem CYP2C19-hæmning, men den kliniske relevans er uvis.

#### *Rifampicin*

Samtidig administration med den stærke enzyminducer rifampicin (600 mg/dag i 5 dage) hos raske forsøgspersoner nedsatte brivaracetam-arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) med 45 %. Den ordinerende læge bør overveje at justere dosis af brivaracetam hos patienter, som initierer eller ophører behandling med rifampicin.

#### *Stærke enzyminducerende antiepileptika*

Plasmakoncentrationerne af brivaracetam nedsættes ved samtidig administration af stærke enzyminducerende antiepileptika (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin), men dosisjustering er ikke nødvendig (se tabel 1).

#### *Andre enzyminducere*

Andre stærke enzyminducere (såsom prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)) kan også nedsætte den systemiske eksponering for brivaracetam. Derfor bør initiering eller ophør af behandling med prikbladet perikum ske med forsigtighed.

#### *Brivaracetams virkning på andre lægemidler*

Brivaracetam 50 mg/dag eller 150 mg/dag påvirkede ikke AUC for midazolam (metaboliseres af CYP3A4). Risikoen for klinisk relevante CYP3A4-interaktioner anses som værende lav.

*In vitro*-studier har vist, at brivaracetam udviser svag eller ingen inhibition af CYP450-isoformer bortset fra CYP2C19. Brivaracetam kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Ved undersøgelse *in vitro* inducerede brivaracetam ikke CYP1A1/2, men forårsagede induktion af CYP3A4 og CYP2B6. Der blev ikke set CYP3A4-induktion *in vivo* (se midazolam ovenfor). CYP2B6-induktion er ikke undersøgt *in vivo* og brivaracetam kan nedsætte plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af CYP2B6 (f.eks. efavirenz). *In vitro*-interaktionsstudier, som havde til formål at vurdere den potentielle inhibitoriske virkning på transportører, konkluderede, at der ikke var nogen klinisk relevante virkninger, bortset fra OAT3. *In vitro* hæmmer Brivaracetam OAT3 med en halv maksimal inhiberende koncentration, som er 42 gange højere end  $C_{\max}$  ved den højeste kliniske dosis. Brivaracetam 200 mg/dag kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som transporteres af OAT3.

### Antiepileptiske lægemidler

Potentielle interaktioner mellem brivaracetam (50 mg/dag til 200 mg/dag) og andre antiepileptika blev undersøgt i en samlet analyse af lægemiddelkoncentrationer i plasma fra alle fase 2-3 studier i en farmakokinetisk populationsanalyse af placebokontrollerede kliniske fase 2-3 studier og i et specifikt lægemiddelinteraktionsstudie (for følgende antiepileptika: carbamazepin, lamotrigin, phenytoin og topiramat). Interaktionernes virkning på plasmakoncentrationerne er opsummeret i tabel 1 (stigning er angivet som "↑" og fald som "↓", kurven for areal under plasmakoncentrationen *versus* tid er angivet som "AUC", og den maksimale observerede koncentration er angivet som " $C_{\max}$ ").

Tabel 1: Farmakokinetiske interaktioner mellem brivaracetam og andre antiepileptika

Antiepileptikum administreret samtidig	Antiepileptikums virkning på plasmakoncentrationen af brivaracetam	Brivaracetams virkning på plasmakoncentrationen af antiepileptikum
Carbamazepin	AUC 29 % ↓ $C_{\max}$ 13 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Carbamazepin - Ingen Carbamazepinepoxid ↑ (Se nedenfor) Dosisjustering er ikke nødvendig
Clobazam	Der foreligger ingen data	Ingen
Clonazepam	Der foreligger ingen data	Ingen
Lacosamid	Der foreligger ingen data	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Oxcarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroxyderivat, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Ingen
Phenytoin	AUC 21 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig	Ingen <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> $C_{\max}$ 20 % ↑
Pregabalin	Der foreligger ingen data	Ingen
Topiramat	Ingen	Ingen
Valproinsyre	Ingen	Ingen
Zonisamid	Der foreligger ingen data	Ingen

<sup>a</sup> baseret på et studie, der omfattede administration af en supratherapeutisk brivaracetamdosis på 400 mg/dag.

### *Carbamazepin*

Brivaracetam er en moderat reversibel inhibitor af epoxidhydrolase, hvilket resulterer i en forøget koncentration af carbamazepinepoxid, der er carbamazepins aktive metabolit. I kontrollerede kliniske studier steg plasmakoncentrationen af carbamazepinepoxid gennemsnitligt med 37 %, 62 % og 98 %

med lav variabilitet ved brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. Der blev ikke observeret nogen sikkerhedsrisici. Der var ingen additiv effekt af brivaracetam og valproat på AUC for carbamazepinopoxid.

### Orale kontraceptiva

Samtidig administration af brivaracetam (100 mg/dag) med et oralt kontraceptiv, som indeholdt ethinylestradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), påvirkede ikke de to stoffers farmakokinetik. Når brivaracetamdoser på 400 mg/dag (to gange den anbefalede daglige maksimumdosis) blev administreret samtidig med et oralt kontraceptiv, som indeholdt ethinylestradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), blev der observeret en reduktion på 27 % og 23 % i AUC for henholdsvis østrogen og progestin uden påvirkning af suppression af ovulationen. Der var generelt ingen ændring i profilerne for koncentration-tid af de endogene markører estradiol, progesteron, luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og kønshormonbindende globulin (SHBG).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder

Læger skal drøfte familiestiftelse og prævention med kvinder i den fødedygtige alder, som tager brivaracetam (se "Graviditet").

Hvis en kvinde beslutter sig for at blive gravid, bør anvendelsen af brivaracetam omhyggeligt revurderes.

### Graviditet

#### *Risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske lægemidler generelt*

For alle antiepileptika er det blevet påvist, at prævalensen af misdannelser hos børn af kvinder med epilepsi er to til tre gange højere end de ca. 3 % for den generelle population. Der er observeret en stigning af misdannelser ved polyterapi i den behandlede population, men det er ikke blevet belyst i hvilket omfang behandlingen og/eller den underliggende sygdom er ansvarlig. Seponering af behandling med antiepileptika kan medføre forværring af sygdommen, hvilket kan være skadelig for moderen og fosteret.

#### *Risici forbundet med brivaracetam*

Der foreligger begrænsede data vedrørende brug af brivaracetam hos gravide kvinder. Der findes ingen data vedrørende placentapassage hos mennesker, men det blev vist, at brivaracetam let krydser placenta hos rotter (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Dyrestudier har ikke påvist teratogent potentiale for brivaracetam (se pkt. 5.3).

Brivaracetam blev brugt som tillægsbehandling i kliniske studier, og når det blev brugt sammen med carbamazepin, fremkaldte det en dosisrelateret stigning i koncentrationen af den aktive metabolit carbamazepinopoxid (se pkt. 4.5). Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den kliniske betydning af denne virkning på graviditeten.

Af forsigtighedshensyn bør brivaracetam ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klinisk nødvendigt, dvs. (hvis fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fosteret).

### Amning

Brivaracetam udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med brivaracetam skal ophøre, idet der tages højde for de terapeutiske fordele for moderen. I tilfælde af samtidig administration af brivaracetam og carbamazepin kan mængden af carbamazepinopoxid i modermælken stige. Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den kliniske betydning.

### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende brivaracetams virkning på fertilitet. Hos rotter havde brivaracetam ingen virkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Brivaracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da den individuelle følsomhed kan være forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed, svimmelhed eller andre CNS-relaterede symptomer. Patienter skal rådes til at udvise forsigtighed ved kørsel eller betjening af potentielt farlige maskiner, indtil de er fortrolige med brivaracetams indvirkning på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger (>10 %) med brivaracetambehandling var: døsighed (14,3 %) og svimmelhed (11,0 %). De var normalt milde til moderate i intensitet. Døsighed og træthed blev rapporteret hyppigere i takt med stigende dosis.

Seponeringsraten på grund af bivirkninger var 3,5 %, 3,4 % og 4,0 % for doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag for patienter, som var randomiseret til brivaracetam, og 1,7 % for patienter, som var randomiseret til placebo. De bivirkninger, som hyppigst resulterede i seponering af behandlingen med brivaracetam, var svimmelhed (0,8 %) og krampe (0,8 %).

##### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, som blev identificeret efter gennemgang af sikkerhedsdatabasen for de tre placebo-kontrollerede, fastdosis-studier hos forsøgspersoner  $\geq 16$  år og efter markedsføring, er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og frekvens.

Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres frekvens er defineret på følgende måde: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Almindelig	Influenza
<b>Blod og lymfesystem</b>	Ikke almindelig	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	Ikke almindelig	Type I overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Almindelig	Nedsat appetit
<b>Psyriske forstyrrelser</b>	Almindelig	Depression, angst, insomni, irritabilitet
	Ikke almindelig	Selv mordstanker, psyriske forstyrrelser, aggression, agitation
<b>Nervesystemet</b>	Meget almindelig	Svimmelhed, døsighed
	Almindelig	Konvulsioner, vertigo
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Almindelig	Infektioner i de øvre luftveje, hoste
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Almindelig	Kvalme, opkastning, konstipation
<b>Hud og subkutant væv</b>	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup>
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Almindelig	Træthed

<sup>(1)</sup> Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret neutropeni hos 0,5 % (6/1.099) af patienterne, som fik brivaracetam, og hos 0 % (0/459) af patienterne, som fik placebo. Fire af disse forsøgspersoner havde nedsat neutrofiltal ved *baseline* og oplevede yderligere fald i neutrofiltallet efter initiering af behandlingen med brivaracetam. Ingen af de 6 tilfælde af neutropeni var alvorlige, krævede særlig behandling eller førte til seponering af brivaracetam, og ingen af patienterne fik ledsagende infektioner.

Der blev rapporteret selvmordstanker hos 0,3 % (3/1.099) af patienterne, som fik brivaracetam, og hos 0,7 % (3/459) af patienterne, som fik placebo. I de korterevarende kliniske studier med brivaracetam hos epilepsipatienter var der ingen tilfælde med fuldbyrdet selvmord og selvmordsforsøg, dog blev både selvmord og selvmordsforsøg rapporteret i åbne forlængelsesstudier (se pkt. 4.4).

Under klinisk udvikling blev der rapporteret reaktioner, som tydede på akut (type I) overfølsomhed hos et lille antal patienter, som fik brivaracetam (9/3.022).

Bivirkningerne ved intravenøs administration syntes generelt at svare til dem, som blev observeret ved oral administration. Intravenøs administration var forbundet med smerter på infusionsstedet hos 2,8 % af patienterne.

## Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen af brivaracetam observeret hos børn fra 1 måned svarede til sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. I de åbne, ukontrollerede, langtidsstudier, blev der rapporteret selvmordstanker hos 4,7 % af pædiatriske patienter (vurderet fra 6 år og derover, mere almindelige hos unge) sammenlignet med 2,4 % af voksne, og adfærdsforstyrrelser blev rapporteret hos 24,8 % af pædiatriske patienter sammenlignet med 15,1 % af voksne. Størstedelen af hændelser var af mild eller moderat intensitet, ikke alvorlige og medførte ikke seponering af studiemedicin. En yderligere bivirkning rapporteret hos børn var psykomotorisk hyperaktivitet (4,7 %).

Der blev ikke identificeret noget specifikt mønster for bivirkninger hos børn fra 1 måned til < 4 år ved sammenligning med ældre pædiatriske aldersgrupper. Der blev ikke identificeret signifikant sikkerhedsinformation, som angiver den stigende forekomst af en bestemt bivirkning i denne aldersgruppe. Da tilgængelige data for børn under 2 år er begrænsede, er brivaracetam ikke indiceret til denne aldersgruppe. Der findes begrænsede kliniske data hos nyfødte.

## Ældre

Af de 130 ældre forsøgspersoner, som deltog i fase 2/3 i udviklingsprogrammet for brivaracetam (44 med epilepsi), var 100 i alderen 65-74 år og 30 i alderen 75-84 år. Sikkerhedsprofilen hos ældre patienter syntes at svare til den, som er observeret hos yngre voksne patienter.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Der er begrænset klinisk erfaring vedrørende overdosering med brivaracetam hos mennesker. Der er rapporteret om dødsghed og svimmelhed hos én rask forsøgsperson, som tog én 1.400 mg brivaracetam enkelt dosis.

Følgende bivirkninger blev rapporteret ved overdosering af brivaracetam efter markedsføring: kvalme, vertigo, balanceforstyrrelse, angst, træthed, irritabilitet, aggression, insomni, depression og

selvmordstanker. Generelt var bivirkningerne forbundet med overdosering af brivaracetam i overensstemmende med de kendte bivirkninger.

### Behandling af overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med brivaracetam. Behandling af en overdosis bør omfatte generelle understøttende tiltag. Da mindre end 10 % af brivaracetam udskilles via urinen, forventes hæmodialyse ikke at øge clearance af brivaracetam i signifikant grad (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX23

#### Virkningsmekanisme

Brivaracetam viser en høj og selektiv affinitet til det synaptiske vesikelprotein 2A (SV2A), som er et transmembrant glycoprotein, som findes på præsynaptisk niveau i neuroner og endokrine celler. Selvom dette proteins præcise rolle endnu ikke er klarlagt, er det vist, at det modulerer eksocytose af neurotransmittere. Binding til SV2A menes at være den primære mekanisme til brivaracetams antiepileptiske aktivitet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden af brivaracetam som tillægsbehandling ved partielle anfald (*partial-onset seizures* - POS) blev bestemt hos forsøgspersoner fra 16 år og derover i 3 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske multicenterstudier med fast dosis. Den daglige brivaracetamdosis varierede fra 5 til 200 mg/dag på tværs af studierne. Alle studierne havde en 8-ugers *baseline*-periode efterfulgt af en 12-ugers behandlingsperiode uden optitrering. 1.558 patienter fik studiemedicin og 1.099 af disse fik brivaracetam. Studieinklusionskriterierne krævede, at patienterne havde ukontrollerede POS uanset, om de samtidig fik behandling med 1 eller 2 antiepileptika. Det var påkrævet, at patienterne havde mindst 8 POS i løbet af *baseline*-perioden. De primære endepunkter i fase 3 studierne var den procentvise reduktion i frekvensen af POS i forhold til placebo, og 50 % responsraten baseret på 50 % reduktion i frekvensen af POS fra *baseline*.

De mest almindelige antiepileptika, som blev taget på tidspunktet for initiering af studiet, var carbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), oxcarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), phenytoin (10,2 %) og levetiracetam (9,8 %). Median *baseline*-frekvensen af anfald på tværs af de 3 studier var 9 anfald pr. 28 dage. Patienterne havde en gennemsnitlig epilepsivarighed på 23 år. Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 2. Samlet set var brivaracetam i doser på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag effektivt som tillægsbehandling af partielle anfald hos patienter fra 16 år og opefter.

Tabel 2: Væsentlige virkningsresultater for partielle anfald pr. 28 dage

Studie	Placebo	Brivaracetam		
		* Statistisk signifikant (p-værdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Studie N01253 <sup>(1)</sup>				
	n=96	n=101		
50 % responsrate	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~

Studie	Placebo	Brivaracetam		
		* Statistisk signifikant (p-værdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Studie N01252 <sup>(1)</sup>				
	n=100	n=99	n=100	
50 % responsrate	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n=259		n=252	n=249
50 % responsrate	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p=0,001)
Procentvis reduktion i forhold til placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserede patienter, som fik mindst 1 dosis af studiemedicinen

~ Dosis ikke undersøgt

\* Statistisk signifikant

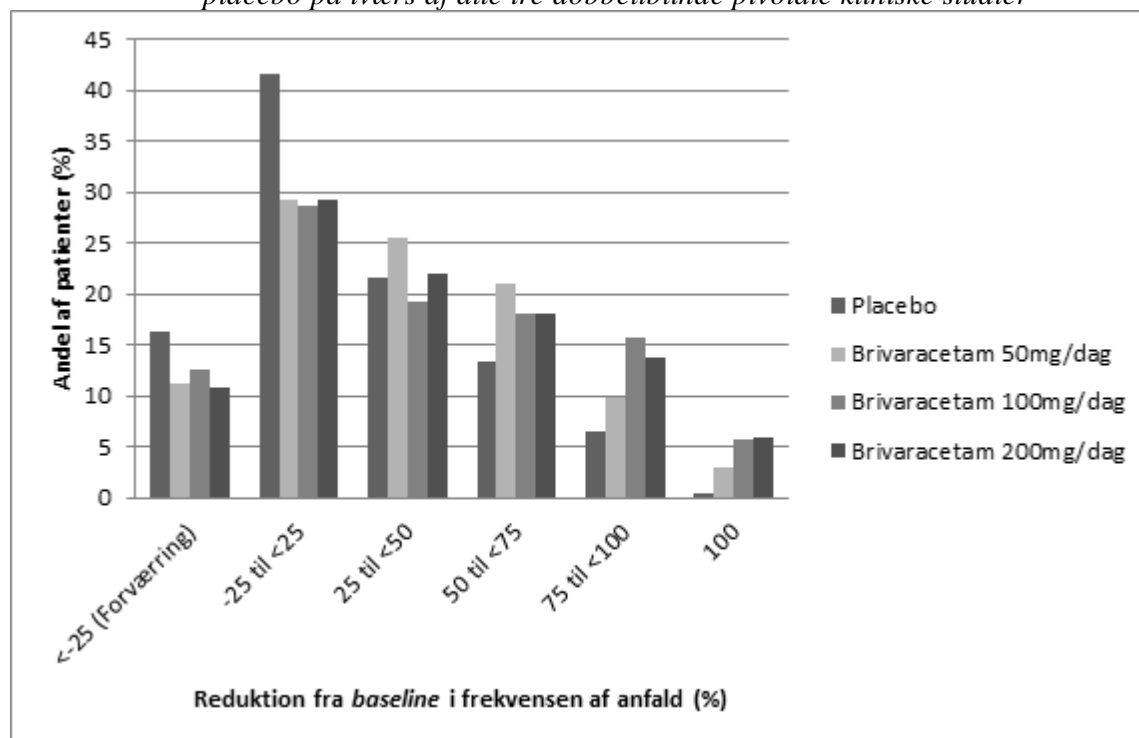
<sup>(1)</sup> Ca. 20 % af patienterne fik samtidig behandling med levetiracetam

<sup>(2)</sup> På baggrund af den sekventielle testprocedure opnåede de primære endepunkter for N01252 ikke statistisk signifikans. 100 mg/dag dosen var nominelt signifikant.

I kliniske studier var reduktionen i frekvensen af anfald i forhold til placebo højere med dosen på 100 mg/dag end med dosen på 50 mg/dag. Bortset fra dosisafhængige stigninger i incidensen af dødsghed og træthed, havde brivaracetam 50 mg/dag og 100 mg/dag en tilsvarende sikkerhedsprofil, inklusive CNS-relaterede bivirkninger og langtidsbehandling.

Figur 1 viser procentdelen af patienter (eksklusive patienter, som samtidig fik levetiracetam) i alle 3 studier kategoriseret efter reduktion i POS pr. 28 dage fra *baseline*. Patienter med en stigning i antallet af POS på mere en 25 % er vist til venstre som ”forværring”. Patienter med en forbedring i den procentvise reduktion i frekvensen af POS ved *baseline* er vist i de 4 koloner længst til højre. Procentdelen af patienter med mindst 50 % reduktion i frekvensen af anfald var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % og 37,8 % for henholdsvis placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag.

Figur 1: Antal patienter kategoriseret efter anfaldsrespons over 12 uger for brivaracetam og placebo på tværs af alle tre dobbeltblinde pivotale kliniske studier



I en samlet analyse af de tre pivotale kliniske studier blev der ikke set forskelle i virkning (målt som 50 % responsrate) inden for dosisområdet 50 mg/dag til 200 mg/dag, når brivaracetam blev givet samtidig med andre inducerende eller ikke-inducerende antiepileptika. I kliniske studier blev 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) og 4,0 % (10/249) af patienterne, som fik henholdsvis brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag, anfaldsfrie i løbet af en 12-ugers behandlingsperiode sammenlignet med 0,5 % (2/148) af patienterne, som fik placebo.

Hos patienter med type IC-anfald (sekundære generaliserede tonisk-kloniske anfald) ved *baseline* blev der observeret forbedring af median procentvis reduktion i frekvensen af anfald pr. 28 dage (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) og 82,1 % (n=75) af patienterne, som fik brivaracetam henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag sammenlignet med 33,3 % (n=115) af patienterne, som fik placebo).

Virkingen af brivaracetam som monoterapi er ikke klarlagt. Brivaracetam anbefales ikke som monoterapi.

#### Behandling med levetiracetam

Levetiracetam blev administreret som antiepileptisk tillægsbehandling hos ca. 20 % af patienterne i to randomiserede, placebokontrollerede kliniske fase 3 studier. Selvom antallet af forsøgspersoner var begrænset, blev der ikke observeret nogen fordel hos patienter, som tog levetiracetam og fik tillægsbehandling med brivaracetam *versus* patienter, som tog levetiracetam og placebo, hvilket kan afspejle konkurrence ved 2V2A-bindingsstedet. Der blev ikke observeret andre sikkerheds- eller tolerabilitetsproblemer.

I et tredje studie viste en præspecificeret analyse virkning for 100 mg/dag og 200 mg/dag set i forhold til placebo hos patienter med tidligere eksponering for levetiracetam. Den lavere virkning observeret hos disse patienter, sammenlignet med virkingen hos patienter, som ikke tidligere havde fået levetiracetam, skyldtes sandsynligvis det større antal af tidligere anvendt antiepileptika samt højere anfaldsfrekvens ved *baseline*.



### *Ældre (65 år og derover)*

De tre pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier inkluderede 38 ældre patienter i alderen 65 år til 80 år. Selvom data er begrænsede, svarede virkningen til den, som kendes fra yngre forsøgspersoner.

### *Åbne forlængelsesstudier*

På tværs af alle studier blev 81,7 % af patienterne, som gennemførte de randomiserede studier, inkluderet i længerevarende åbne forlængelsesstudier. 5,3 % af forsøgspersonerne, som fik brivaracetam i 6 måneder (n=1.500) var anfaldsfrie sammenlignet med 4,6 % og 3,7 % af forsøgspersonerne, som fik brivaracetam i henholdsvis 12 måneder (n=1.188) og 24 måneder (n=847). Men da en stor del af forsøgspersonerne (26 %) udgik fra de åbne studier på grund af manglende virkning, kan der være opstået et udvælgelsesbias, idet forsøgspersonerne, som blev i studiet, responderede bedre end dem, som havde afsluttet studiet før tid.

Hos patienter, som blev fulgt i op til 8 år i åbne forlængelsesstudier, svarede sikkerhedsprofilen til den, som blev observeret i de korterevarende, placebokontrollerede kliniske studier.

### Pædiatrisk population

Hos børn på 2 år eller derover svarer patofysiologien af de partielle anfald til dem, der ses hos unge og voksne. Erfaring med epilepsilægemidler indikerer, at resultaterne af effekt studier udført hos voksne kan ekstrapoleres til børn ned til en alder på 2 år, forudsat den pædiatriske dosistilpasning er fastslået, og sikkerheden er påvist (se pkt. 5.2 og 4.8). Doser hos patienter fra 2 år blev bestemt ved dosistilpasning baseret på vægt, hvilket er påvist at føre til tilsvarende plasmakoncentrationer som set hos voksne, der tager en effektiv dosis (pkt. 5.2).

Et længerevarende, ukontrolleret åbent sikkerhedsstudie inkluderede børn (fra 1 måned til under 16 år), som fortsatte behandling efter fuldførelse af farmakokinetik-studiet (se pkt. 5.2), børn som fortsatte behandling efter fuldførelse af i.v. (intravenøst)-sikkerhedsstudiet, og børn, der indgik direkte i sikkerhedsstudiet. Børn, som indgik direkte, fik en startdosis af brivaracetam på 1 mg/kg/dag, som blev øget til op til 5 mg/kg/dag, afhængigt af respons og tolerabilitet, ved at fordoble dosen med ugentlige intervaller. Ingen børn fik en dosis på mere end 200 mg/dag. For børn, som, vejede 50 kg eller derover, var startdosen af brivaracetam 50 mg/dag, som afhængigt af respons og tolerabilitet blev øget op til højst 200 mg/dag med ugentlige forhøjelser på 50 mg/dag.

I alt har 186 børn med POS i alderen fra 1 måned < 16 år fået brivaracetam i de åbne sikkerheds- og farmakokinetik-studier med tillægsbehandling, hvoraf 149 er blevet behandlet i  $\geq 3$  måneder, 138 i  $\geq 6$  måneder, 123 i  $\geq 12$  måneder, 107 i  $\geq 24$  måneder og 90 i  $\geq 36$  måneder.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med brivaracetam i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved epilepsi med partielle anfald. (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Brivaracetam filmovertrukne tabletter, oral opløsning og injektionsvæske, opløsning viser samme AUC, mens den maksimale plasmakoncentration er lidt højere efter intravenøs administration. Brivaracetam udviser lineær og tidsuafhængig farmakokinetik med lav intra- og interindividuel variation, samt komplet absorption, meget lav proteinbinding, renal udskillelse efter omfattende biotransformation og farmakologisk inaktive metabolitter.

### Absorption

Brivaracetam absorberes hurtig og fuldstændigt efter oral administration og den absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %. Median  $t_{\max}$  for tabletter, som tages uden mad, er 1 time ( $t_{\max}$  interval er 0,25 til 3 timer).

Samtidig administration med et fedtrigt måltid bremser absorptionsraten (median  $t_{\max}$  3 timer) og sænker den maksimale plasmakoncentration (37 % lavere) af brivaracetam, mens absorptionsgraden forblev uændret.

## Fordeling

Brivaracetam bindes svagt ( $\leq 20\%$ ) til plasmaproteiner. Fordelingsvolumen er 0,5 l/kg, en værdi, der ligger tæt på kroppens totale vandindhold.

På grund af dets lipofilitet (Log P) har brivaracetam en høj cellemembranpermeabilitet.

## Biotransformation

Brivaracetam metaboliseres primært ved hydrolyse af amid-delen til dannelsen af den tilsvarende carboxylsyre (ca. 60 % af udskillelsen), og sekundært ved hydroxylering af propyl-sidekæden (ca. 30 % af udskillelsen). Hydrolysen af amid-delen som danner carboxylsyre-metabolitten (34 % af dosis i urinen) understøttes af hepatisk og ekstrahepatisk amidase. Hydroxyleringen af brivaracetam medieres primært af CYP2C19 *in vitro*. Begge metabolitter metaboliseres yderligere til en almindelig hydroxyleret syre dannet fortrinsvist ved hydroxylering af propyl-sidekæden på carboxylsyre-metabolitten (hovedsageligt af CYP2C9). *In vivo* falder produktionen af hydroxymetabolitten tifoldigt hos mennesker, der har ineffektive mutationer af CYP2C19, mens brivaracetam selv stiger med 22 % eller 42 % hos personer, hvor et eller begge alleler er muteret. De tre metabolitter er ikke farmakologisk aktive.

## Elimination

Brivaracetam elimineres primært ved metabolisme og ved udskillelse via urinen. Mere end 95 % af dosis, inklusive metabolitter, udskilles i urinen inden for 72 timer efter indtagelse. Mindre end 1 % af dosis udskilles i fæces og mindre end 10 % af brivaracetam udskilles uomdannet i urinen. Den terminale plasmahalveringstid ( $t_{1/2}$ ) er ca. 9 timer. Den totale plasmaclearance hos patienter blev anslået til at være 3,6 l/t.

## Linearitet

Farmakokinetikken er proportional med dosis fra 10 til mindst 600 mg.

## Interaktion med andre lægemidler

Brivaracetam udskilles via flere veje, inklusive renal udskillelse, non-CYP-medieret hydrolyse og CYP-medieret oxidation. *In vitro* er brivaracetam ikke et substrat af humant P-glycoprotein (P-gp), multimedcinske resistensproteiner (MRP) 1 og 2, og sandsynligvis ikke organisk anion-transporter polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3.

*In vitro*-tests viste, at brivaracetam eksponering ikke burde blive signifikant påvirket af CYP (f.eks. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4) inhibitorer.

*In vitro*, var brivaracetam ikke inhibitor af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transporterne P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OCT1 ved kliniske relevante koncentrationer. Brivaracetam inducerede ikke CYP1A2 *in vitro*.

## Farmakokinetiske forhold hos specielle patientgrupper

### *Ældre (65 år og derover)*

I et studie med ældre forsøgspersoner (65 til 79 år; med kreatininclearance på 53 til 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), som fik brivaracetam 400 mg/dag administreret som to administrationer, var brivaracetams plasmahalveringstid 7,9 timer for 65 til 75 års gruppen og 9,3 timer for >75 års gruppen. Brivaracetams *steady-state* plasmaclearance (0,76 ml/min/kg) svarende til den, som sås hos unge raske mandlige forsøgspersoner (0,83 ml/min/kg) (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Et studie med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion (kreatinclearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og ikke dialysekrævende) viste, at brivaracetams plasma-AUC var øget i moderat grad (+21 %) i forhold til hos raske forsøgspersoner, mens AUC af syre-, hydroxy- og hydroxysyremetabolitterne blev øget henholdsvis 3-, 4- og 21-fold. Den renale clearance af disse ikke-aktive metabolitter var reduceret 10-foldigt. Hydroxysyre-metabolitten viste ingen sikkerhedsrisici i non-kliniske studier. Brivaracetam er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får hæmodialyse (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Et farmakokinetisk studie med forsøgspersoner med levercirrhose (*Child-Pugh*-klasse A, B og C) viste stigninger i eksponering for brivaracetam uanset sygdommens sværhedsgrad (50 %, 57 % og 59 %), der var sammenlignelige med stigninger hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

#### *Vægt*

Der er vist et fald på 40 % i *steady-state* plasmakoncentrationen ved kropsvægt, som rangerede fra 46 kg til 115 kg. Dette anses dog ikke som værende en klinisk relevant forskel.

#### *Køn*

Der er ingen klinisk relevante kønsforskelle i brivaracetams farmakokinetik.

#### *Race*

Brivaracetams farmakokinetik blev ikke påvirket af race (kaukasisk, asiatisk) i signifikant grad i en farmakokinetisk populationsmodellering fra epilepsipatienter. Antallet af patienter med anden etnisk baggrund var begrænsede.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

EC50 (brivaracetam plasmakoncentrationer svarende til 50 % af den maksimale virkning) blev anslået til at være 0,57 mg/l. Denne plasmakoncentration er lidt højere end median-eksponeringen, som sås efter brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Yderligere reduktion i antallet af anfald opnås ved at øge dosis til 100 mg/dag, og en udjævning nås ved 200 mg/dag.

#### Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie med en evalueringsperiode på 3 uger og fast ugentlig optitrering i 3 trin ved brug af den orale opløsning af brivaracetam evalueredes 99 forsøgspersoner i en alder fra 1 måned til < 16 år. Brivaracetam blev administreret ved ugentligt forhøjede doser på ca. 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag. Alle doser blev justeret efter kropsvægt og oversteg ikke en maksimal dosis på 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. I slutningen af evalueringsperioden kunne forsøgspersoner være kvalificerede til at indgå i et langtids-opfølgningsstudie og fortsætte behandling med den sidst modtagne dosis (se pkt. 4.8). Plasmakoncentrationerne blev påvist at være proportionale med dosis hos alle aldersgrupper. Farmakokinetisk populationsmodellering blev udført baseret på sparsomme data om plasmakoncentration indsamlet i det 3 uger lange farmakokinetik-studie og det igangværende langtids-opfølgningsstudie. 232 pædiatriske patienter med epilepsi i alderen fra 2 måneder til 17 år var inkluderet i analysen. Analysen viste, at doser på 5,0 (kropsvægt 10-20 kg) og 4,0 mg/kg/dag (kropsvægt 20-50 kg) giver samme gennemsnitlige *steady-state* plasmakoncentrationer som hos voksne, der får 200 mg/dag. Den estimerede plasmaclearance var 0,96 l/t, 1,61 l/t, 2,18 l/t og 3,19 l/t for børn, der vejede hhv. 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning blev plasmaclearance estimeret til at være 3,58 l/t hos voksne patienter (kropsvægt på 70 kg). Der findes i øjeblikket ingen data hos nyfødte.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I sikkerhedsfarmakologistudier var de dominerende virkninger CNS-relaterede (hovedsageligt forbigående CNS-depression og nedsat spontan lokomotorisk aktivitet) set ved mangedobling (større end 50 gange) af den farmakologisk aktive brivaracetamdosis på 2 mg/kg. Indlæringsvejen og hukommelsen blev ikke påvirket.

Fund, som ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set i toksikologistudier med gentagen dosering hos hunde ved eksponering svarende til klinisk plasma AUC, var hepatotoksisk virkning (hovedsageligt porfyri). Toksikologiske data indsamlet for brivaracetam og et strukturelt relateret stof indikerer dog, at leverforandringerne hos hunden er udviklet gennem mekanismer, som ikke er relevante for mennesker. Der blev ikke set negative leverændringer hos rotter og aber efter kronisk administration af brivaracetam ved doser, der var 5 og 42 gange større end den kliniske AUC-eksponering. Hos aber forekom der CNS-tegn (afkræftelse, tab af balance, klodsede bevægelser) ved 64 gange det kliniske  $C_{max}$ . Disse virkninger blev mindre udtalt over tid.

Genotoksicitetsstudier har ikke påvist mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogenicitetsstudier viste ikke onkogen potentiale hos rotter, mens øget incidens af hepatocellulære tumorer hos hanmus vurderes at skyldes en non-genotoksisk virkningsmekanisme forbundet med en phenobarbital-lignende leverenzyminduktion, hvilket er kendt som et gnaver-specifikt fænomen.

Brivaracetam viste ikke teratogen potentiale og påvirkede ikke fertiliteten hos hverken rotter eller kaniner af begge køn. Der blev observeret embryotoksicitet hos kaniner ved en maternel toksisk brivaracetamdosis svarende til et eksponeringsniveau, der var 8 gange større end den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis. Hos rotter blev det vist, at brivaracetam let krydser placenta, samt udskilles i modermælken i koncentrationer svarende til maternelle plasmakoncentrationer.

Brivaracetam viste ikke afhængighedspotentiale hos rotter.

### Juvenile dyrestudier

Hos juvenile rotter fremkaldte brivaracetam udviklingsmæssige uønskede virkninger (dvs. dødelighed, kliniske tegn, nedsat kropsvægt og lavere hjernevægt) ved eksponeringsniveauer på 6 til 15 gange den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis. Der blev ikke set uønskede virkninger på CNS-funktion ved neuropatologisk undersøgelse eller ved histopatologisk undersøgelse af hjernen. Hos juvenile hunde svarede de brivaracetam-inducerede ændringer ved et eksponeringsniveau på 6 gange den kliniske AUC til dem, der blev observeret hos voksne dyr. Der sås ikke uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Natriumacetat (trihydrat)  
Iseddikesyre (til justering af pH)  
Natriumchlorid  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Efter fortynding blev brivaracetam injektions-/infusionsvæskevæske, opløsning fundet fysisk kompatibelt og kemisk stabilt i 24 timer, når det blev blandet med de fortyndere, der står anført i pkt. 6.6, og det blev opbevaret i PVC- eller polyolefin-beholdere ved temperatur på højst 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, bør lægemidlet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser brugerens ansvar.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas af glas (type I) med en nominel kapacitet på 6 ml med silikoniserede bromobutyl gummipropper og forseglet med et aftageligt aluminium/polypropylen låg. Hvert hætteglas til enkeltdosisbrug indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Hver karton indeholder 10 hætteglas.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Lægemidlet er kun til enkeltdosisbrug, ubrugt opløsning skal kasseres.

Lægemiddel med uklarheder og misfarvning må ikke anvendes.

Brivaracetam injektions-/infusionsvæske, opløsning er fundet fysisk kompatibel og kemisk stabilt, når det blandes med følgende fortyndere

Fortyndere

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
- Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning
- Ringer lactat injektionsvæske, opløsning

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/022

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2016

Dato for seneste fornyelse: 9. oktober 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/001 14 filmovertukne tabletter  
EU/1/15/1073/002 56 filmovertukne tabletter  
EU/1/15/1073/003 100 x 1 filmovertukne tabletter  
EU/1/15/1073/023 14 x 1 filmovertukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

briviact 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON AF MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/004 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

briviact 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDRE KARTON I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER A 56 FILMOVERTRUKNE TABLETTER) (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg filmoovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 10 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmoovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmoovertrukne tabletter. Del af multipakning, sælges ikke separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

briviact 10 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg tabletter  
brivaracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kalenderdage: Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.

*(ikke for pakningsstørrelserne 14 x 1 og 100 x 1 filmovertrukken tablet)*



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 25 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/005 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/006 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/007 100 x 1 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/024 14 x 1 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

briviact 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON AF MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 25 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/008 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

briviact 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDRE KARTON I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER A 56 FILMOVERTRUKNE TABLETTER) (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 25 mg filmoovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 25 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmoovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmoovertrukne tabletter. Del af multipakning, sælges ikke separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

briviact 25 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 25 mg tabletter  
brivaracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kalenderdage: Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.

*(ikke for pakningsstørrelserne 14 x 1 og 100 x 1 filmovertrukken tablet)*

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 50 mg filmovertukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertukne tabletter  
56 filmovertukne tabletter  
100 x 1 filmovertukne tabletter  
14 x 1 filmovertukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/009 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/010 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/011 100 x 1 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/025 14 x 1 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

briviact 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON AF MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 50 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/15/1073/012 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

briviact 50 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDRE KARTON I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER A 56 FILMOVERTRUKNE TABLETTER) (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 50 mg filmoovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 50 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmoovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmoovertrukne tabletter. Del af multipakning, sælges ikke separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

briviact 50 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 50 mg tabletter  
brivaracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kalenderdage: Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.

*(ikke for pakningsstørrelserne 14 x 1 og 100 x 1 filmovertrukken tablet)*

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 75 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/013 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/014 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/015 100 x 1 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/026 14 x 1 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

briviact 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON AF MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 75 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/15/1073/016 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

briviact 75 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDRE KARTON I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER A 56 FILMOVERTRUKNE TABLETTER) (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 75 mg filmoovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 75 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmoovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmoovertrukne tabletter. Del af multipakning, sælges ikke separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

briviact 75 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 75 mg tabletter  
brivaracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kalenderdage: Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.

*(ikke for pakningsstørrelserne 14 x 1 og 100 x 1 filmovertrukken tablet)*

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 100 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/017 14 fillovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/018 56 fillovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/019 100 x 1 fillovertrukne tabletter  
EU/1/15/1073/027 14 x 1 fillovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

briviact 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON AF MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 100 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/15/1073/020 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

briviact 100 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDRE KARTON I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER A 56 FILMOVERTRUKNE TABLETTER) (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 100 mg filmovertrukne tabletter  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og lactose, vandfri.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Udelades på kartoner med 14 filmovertrukne tabletter)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, sælges ikke separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

briviact 100 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 100 mg tabletter  
brivaracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kalenderdage: Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.

*(ikke for pakningsstørrelserne 14 x 1 og 100 x 1 filmovertrukken tablet)*

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON/FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg/ml oral opløsning  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml oral opløsning indeholder 10 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder flydende sorbitol (E 420), propylenglycol (E 1520) og methylparahydroxybenzoat (E 218).  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger. *(Kun for ydre karton)*

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

300 ml oral opløsning  
To orale sprøjter (5 ml og 10 ml) med 2 adaptere er vedlagt i kartonen. Spørg lægen, hvilken De skal bruge.  
Sprøjter 10 ml og 5 ml *(som farvede symboler - kun for ydre karton)*

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Skal anvendes inden for 8 måneder efter første åbning af flasken.  
Dato for første åbning *(Kun for ydre karton)*

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60 (*adresse kun for ydre karton*)

B-1070 Bruxelles

Belgien (*navn og adresse kun for ydre karton, logo på karton og etikette*)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/021

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

briviact 10 mg/ml (*Kun for ydre karton*)

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator (*Kun for ydre karton*)

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

(*Kun for ydre karton*)

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning  
brivaracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg brivaracetam.  
Et hætteglas på 5 ml indeholder 50 mg brivaracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natriumacetat (trihydrat), iseddikesyre, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

50 mg/5 ml  
10 hætteglas injektions-/infusionsvæske, opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1073/022

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Briviact 10 mg/ml injektion/infusion  
brivaracetam  
i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

50 mg/5 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

**Briviact 10 mg filmovertrukne tabletter**  
**Briviact 25 mg filmovertrukne tabletter**  
**Briviact 50 mg filmovertrukne tabletter**  
**Briviact 75 mg filmovertrukne tabletter**  
**Briviact 100 mg filmovertrukne tabletter**  
brivaracetam

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Briviact
3. Sådan skal De tage Briviact
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

### Virkning

Briviact indeholder det aktive stof brivaracetam. Det tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes ”antiepileptika”. Disse lægemidler anvendes til behandling af epilepsi.

### Anvendelse

- Briviact anvendes hos voksne, unge og børn på 2 år og derover.
- Det bruges til behandling af en bestemt type epilepsi med ”partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.”
- Partielle anfald er kramper, som til at begynde med kun påvirker en side af hjernen. Disse partielle anfald kan sprede og udvide sig til større områder i begge sider af hjernen – dette kaldes en ”sekundær generalisering”.
- De har fået dette lægemiddel for at nedbringe antallet af kramper (anfald). Briviact anvendes sammen med andre lægemidler mod epilepsi.

## **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Briviact**

### **Tag ikke Briviact, hvis:**

- De er allergisk over for brivaracetam, andre lignende kemiske stoffer, såsom levetiracetam eller piracetam, eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis De er usikker, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De tager Briviact.
- De på et tidspunkt har fået alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blærer og/eller sår i munden efter at have taget Briviact.  
Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med Briviact. Hold op med at tage Briviact, og søg straks

lægehjælp, hvis De oplever nogen af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner, som er beskrevet i afsnit 4.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Briviact, hvis:

- De har tanker om at skade Dem selv eller har selvmordstanker. En lille del af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin, som f.eks. Briviact, har haft tanker om at gøre skade på sig selv eller selvmordstanker. Hvis De på noget tidspunkt får sådanne tanker, skal De kontakte lægen omgående.
- De har leverproblemer, det kan være nødvendigt for lægen at justere dosis.

### **Børn**

Briviact er ikke beregnet til anvendelse hos børn under 2 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Briviact**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt at fortælle lægen, hvis De tager et af følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt, at lægen justerer dosis af Briviact:

- Rifampicin – et lægemiddel, som anvendes til behandling af infektioner, som skyldes bakterier.
- Prikbladet perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*), som er et naturlægemiddel, som anvendes til behandling af depression og angst samt andre tilstande.

### **Brug af Briviact sammen med alkohol**

- Det er ikke tilrådeligt at kombinere dette lægemiddel med alkohol.
- Hvis De drikker alkohol under behandlingen med Briviact, kan de negative virkninger af alkohol øges.

### **Graviditet og amning**

Kvinder, som er i stand til at få børn, skal drøfte brugen af prævention med lægen.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Det anbefales ikke at tage Briviact, hvis De er gravid, da virkningen af Briviact på graviditeten og det ufødte barn ikke er kendt.

Det anbefales ikke at amme Deres barn, mens De tager Briviact, da Briviact passerer over i modermælken.

Stop ikke behandlingen uden at tale med lægen først. Ophør af behandling kan øge antallet af anfald og skade Deres barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

- De kan føle Dem søvnig, svimmel eller træt under behandlingen med Briviact.
- Disse symptomer er mest almindelige i starten af behandlingen og efter øgning af dosis.
- De må ikke føre motorkøretøj, cykle eller bruge værktøj eller maskiner, før De ved, hvordan dette lægemiddel påvirker Dem.

### **Briviact indeholder lactose og natrium**

Briviact filmovertrukne tabletter indeholder:

- lactose (en sukkerart). Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.
- natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal De tage Briviact**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Andre former af dette lægemiddel kan være bedre egnet til visse patienter, f.eks. børn (f.eks. hvis tabletter ikke kan synkes hele). Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds.

De vil tage Briviact sammen med andre lægemidler til behandling af epilepsi.

### **Hvor meget skal De tage**

Lægen vil bestemme den korrekte dosis for Dem. Tag den daglige dosis fordelt på to lige store doser med ca. 12 timers mellemrum.

#### Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne

- Den anbefalede dosis er mellem 25 mg og 100 mg, som tages to gange dagligt. Lægen kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Dem.

#### Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg

- Den anbefalede dosis er mellem 0,5 mg og 2 mg per hvert kg kropsvægt, som tages to gange dagligt. Lægen kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Dem.

-

#### Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg

- Den anbefalede dosis er mellem 0,5 mg og 2,5 mg per hvert kg kropsvægt, som tages to gange dagligt. Deres barns læge kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Deres barn.

#### Personer med leverproblemer

Hvis De har leverproblemer:

- Som ung eller barn, der vejer 50 kg eller derover, eller som voksen, er den maksimale dosis 75 mg to gange dagligt.
- Som ung eller barn, der vejer fra 20 kg til under 50 kg, er den maksimale dosis 1,5 mg per kg kropsvægt to gange dagligt.
- Som barn, der vejer fra 10 kg til under 20 kg, er den maksimale dosis 2 mg per kg kropsvægt to gange dagligt.

#### Sådan skal De tage Briviact tabletter

- Tabletterne synkes hele sammen med et glas væske.
- Lægemidlet kan tages med eller uden mad.

#### Hvor længe skal De tage Briviact

Briviact er til langtidsbehandling – fortsæt med at tage Briviact, indtil lægen siger, at De skal stoppe behandlingen.

### **Hvis De har taget for meget Briviact**

Kontakt lægen, hvis De har taget mere Briviact, end De skulle. De kan føle Dem svimmel og søvnig. De kan også få et eller flere af følgende symptomer: kvalme, en følelse af at "snurre rundt", problemer med at holde balancen, angst, voldsom træthedsfølelse, irritabilitet, aggressivitet, søvnløshed, depression, tanker om eller forsøg på selvskaade eller selvmord.

### **Hvis De har glemt at tage Briviact**

- Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De tage den, så snart De kommer i tanker om det.
- Tag derefter den næste dosis til sædvanlig tid.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De er usikker på, hvad De skal gøre.

### **Hvis De holder op med at tage Briviact**

- Stop ikke med at tage dette lægemiddel medmindre lægen siger, at De skal. Dette skyldes, at stop i behandling kan medføre en stigning i antallet af kramper.

- Hvis lægen beslutter, at behandlingen med dette lægemiddel skal stoppe, vil han/hun gradvist nedtrappe dosis. Dette forhindrer, at kramperne vender tilbage eller forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Meget almindelig:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- søvnighed eller svimmelhed

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- influenza
- voldsom træthedsfølelse
- kramper, en følelse af at snurre rundt (vertigo)
- kvalme eller opkastning, forstoppelse
- depression, angst, søvnløshed (insomni), irritabilitet
- infektioner i næsen eller halsen (såsom en ”almindelig forkølelse”), hoste
- nedsat appetit

**Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- allergiske reaktioner
- unormal tankegang og/eller manglende realitetssans (psykiske forstyrrelser), aggressivitet, nervøs ophidselse (agitation)
- tanker om eller forsøg på selvmord eller selvskaade: fortæl det straks til lægen
- nedsat antal hvide blodlegemer i blodet (kaldet ”neutropi”) – ses i blodprøver

**Ikke kendt:** hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Udbredt udslæt med blærer og afskallet hud, særligt omkring mund, næse, øjne og kønsorganer (Stevens-Johnsons syndrom)

#### Yderligere bivirkninger hos børn

**Almindelig:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- rastløshed og hyperaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet)

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

#### 5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Tag ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen eller blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

#### 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Briviact indeholder:**

Aktivt stof: brivaracetam.

Hver filmovertrukne tablet indeholder 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg eller 100 mg brivaracetam.

Øvrige indholdsstoffer:

**Kerne**

Croscarmellosenatrium; lactosemonohydrat; betadex; lactose, vandfri; magnesiumstearat.

**Overtræk**

- 10 mg filmovertrukne tabletter: polyvinylalkohol; titandioxid (E 171); macrogol (3350); talcum.
- 25 mg filmovertrukne tabletter: polyvinylalkohol; titandioxid (E 171); macrogol (3350); talcum; gul jernoxid (E 172); sort jernoxid (E 172).
- 50 mg filmovertrukne tabletter: polyvinylalkohol; titandioxid (E 171); macrogol (3350); talcum; gul jernoxid (E 172); rød jernoxid (E 172).
- 75 mg filmovertrukne tabletter: polyvinylalkohol; titandioxid (E 171); macrogol (3350); talcum; gul jernoxid (E 172); rød jernoxid (E 172); sort jernoxid (E 172).
- 100 mg filmovertrukne tabletter: polyvinylalkohol; titandioxid (E 171); macrogol (3350); talcum; gul jernoxid (E 172); sort jernoxid (E 172).

**Udseende og pakningsstørrelser**

Briviact 10 mg er hvide til gråhvide, runde, filmovertrukne tabletter med en diameter på 6,5 mm og er præget med "u10" på den ene side.

Briviact 25 mg er grå, ovale, filmovertrukne tabletter, der måler 8,9 mm x 5,0 mm og er præget med "u25" på den ene side.

Briviact 50 mg er gule, ovale, filmovertrukne tabletter, der måler 11,7 mm x 6,6 mm og er præget med "u50" på den ene side.

Briviact 75 mg er lilla, ovale, filmovertrukne tabletter, der måler 13,0 mm x 7,3 mm og er præget med "u75" på den ene side.

Briviact 100 mg er grøn-grå, ovale, filmovertrukne tabletter, der måler 14,5 mm x 8,1 mm og er præget med "u100" på den ene side.

Briviact tabletter er pakket i blisterpakninger, som leveres i æsker indeholdende enten 14, 56, 14 x 1 eller 100 x 1 filmovertrukne tabletter eller i multipakninger indeholdende 168 (3 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter.

Alle pakninger fås i PVC/PCTFE – Aluminium blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

**Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Yderligere oplysninger



De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Briviact 10 mg/ml oral opløsning** brivaracetam

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Briviact
3. Sådan skal De tage Briviact
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### Virkning

Briviact indeholder det aktive stof brivaracetam. Det tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes "antiepileptika". Disse lægemidler anvendes til behandling af epilepsi.

##### Anvendelse

- Briviact anvendes hos voksne, unge og børn på 2 år og derover.
- Det bruges til behandling af en bestemt type epilepsi med "partielle anfald med eller uden sekundær generalisering."
- Partielle anfald er kramper, som til at begynde med kun påvirker en side af hjernen. Disse partielle anfald kan sprede og udvide sig til større områder i begge sider af hjernen – dette kaldes en "sekundær generalisering".
- De har fået dette lægemiddel for at nedbringe antallet af kramper (anfald).
- Briviact anvendes sammen med andre lægemidler mod epilepsi.

#### **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Briviact**

##### **Tag ikke Briviact, hvis:**

- De er allergisk over for brivaracetam, lignende kemiske stoffer, såsom levetiracetam eller piracetam, eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis De er usikker, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De tager Briviact.
- De på et tidspunkt har fået alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blærer og/eller sår i munden efter at have taget Briviact.  
Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med Briviact. Hold op med at tage Briviact, og søg straks lægehjælp, hvis De oplever nogen af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner, som er beskrevet i afsnit 4.

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Briviact, hvis:

- De har tanker om at skade Dem selv eller har selvmordstanker. En lille del af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin, som f.eks. Briviact, har haft tanker om at gøre skade på sig selv eller selvmordstanker. Hvis De på noget tidspunkt får sådanne tanker, skal De kontakte lægen omgående.
- De har leverproblemer, det kan være nødvendigt for lægen at justere dosis.

## **Børn**

Briviact er ikke beregnet til anvendelse hos børn under 2 år.

## **Brug af anden medicin sammen med Briviact**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt at fortælle lægen, hvis De tager et af følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt, at lægen justerer dosis af Briviact:

- Rifampicin – et lægemiddel, som anvendes til behandling af infektioner, som skyldes bakterier.
- Prikbladet perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*), som er et naturlægemiddel, som anvendes til behandling af depression og angst samt andre tilstande.

## **Brug af Briviact sammen med alkohol**

- Det er ikke tilrådeligt at kombinere dette lægemiddel med alkohol.
- Hvis De drikker alkohol under behandlingen med Briviact, kan de negative virkninger af alkohol øges.

## **Graviditet og amning**

Kvinder, som er i stand til at få børn, skal drøfte brugen af prævention med lægen.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Det anbefales ikke at tage Briviact, hvis De er gravid, da virkningen af Briviact på graviditeten og det ufødte barn ikke er kendt.

Det anbefales ikke at amme Deres barn, mens De tager Briviact, da Briviact passerer over i modermælken.

Stop ikke behandlingen uden at tale med lægen først. Afbrydelse af behandlingen kan øge antallet af anfald, og skade Deres barn.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

- De kan føle Dem søvnig, svimmel eller træt under behandlingen med Briviact.
- Disse symptomer er mest almindelige i starten af behandlingen og efter øgning af dosis.
- De må ikke føre motorkøretøj, cykle eller bruge værktøj eller maskiner, før De ved, hvordan dette lægemiddel påvirker Dem.

## **Briviact indeholder methylparahydroxybenzoat, natrium, sorbitol og propylenglycol**

- Methylparahydroxybenzoat (E 218): Dette kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).
- Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. milliliter, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.
- Sorbitol (E 420) (en sukkerart): Dette lægemiddel indeholder 168 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis Deres læge har fortalt Dem at De (eller Deres barn) har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis De er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal De tale med Deres læge før De (eller Deres barn) tager eller får dette lægemiddel.
- Propylenglycol (E 1520): Dette lægemiddel indeholder maksimalt 5,5 mg propylenglycol i hver milliliter.

### 3. Sådan skal De tage Briviact

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

De vil tage Briviact sammen med andre lægemidler til behandling af epilepsi.

#### Hvor meget skal De tage

Lægen vil bestemme den korrekte dosis for Dem. Tag den daglige dosis fordelt på to lige store doser med ca. 12 timers mellemrum.

#### Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne

- Den anbefalede dosis er mellem 25 mg og 100 mg, som tages to gange dagligt. Lægen kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Dem.

Nedenstående tabel viser eksempler på doser, som skal tages, og hvilken sprøjte, der skal bruges. Deres læge vil bestemme den rette dosis til Dem, og hvilken sprøjte, der skal bruges, afhængigt af Deres vægt.

#### **Dosis i ml, som skal tages to gange dagligt, og hvilken sprøjte, der skal bruges - for unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne:**

Vægt	Dosis i ml (svarende til 25 mg)	Dosis i ml (svarende til 50 mg)	Dosis i ml (svarende til 75 mg)	Dosis i ml (svarende til 100 mg)
50 kg eller derover	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
	<b>Brug 5 ml sprøjten (blå målestreger)</b>		<b>Brug 10 ml sprøjten (sorte målestreger)</b>	

#### Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg

- Den anbefalede dosis er mellem 0,5 mg og 2 mg per hvert kg kropsvægt, som tages to gange dagligt. Lægen kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Dem.

Nedenstående tabel viser eksempler på doser, som skal tages, og hvilken sprøjte, der skal bruges. Deres læge vil bestemme den rette dosis til Dem, og hvilken sprøjte, der skal bruges, afhængigt af Deres vægt

#### **Dosis i ml, som skal tages to gange dagligt, og hvilken sprøjte, der skal bruges - for unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg:**

Vægt	Dosis i ml (svarende til 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dosis i ml (svarende til 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Dosis i ml (svarende til 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dosis i ml (svarende til 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*
	<b>Brug 5 ml sprøjten (blå målestreger)</b>		<b>For mængde mellem 0,5 ml og 5 ml, brug den orale 5 ml sprøjte (blå målestreger)</b>	

**\* For mængde over 5 ml og op til 10 ml, brug den orale 10 ml sprøjte (sorte målestreger)**

#### Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg

- Den anbefalede dosis er mellem 0,5 mg og 2,5 mg per hvert kg kropsvægt, som tages to gange dagligt. Deres barns læge kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Deres barn.

Nedenstående tabel viser eksempler på doser, som skal tages, og hvilken sprøjte, der skal bruges. Deres læge vil bestemme den rette dosis for Dem, og hvilken sprøjte, der skal bruges, afhængigt af Deres vægt.

**Dosis i ml, som skal tages to gange dagligt, og hvilken sprøjte, der skal bruges - for unge og børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg:**

Vægt	Dosis i ml (svarende til 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dosis i ml (svarende til 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Dosis i ml (svarende til 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dosis i ml (svarende til 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Dosis i ml (svarende til 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
<b>Brug 5 ml sprøjten (blå målestreger)</b>					

#### Personer med leverproblemer

Hvis De har leverproblemer:

- Som ung eller barn, der vejer 50 kg eller derover, eller som voksen, er den maksimale dosis 75 mg to gange dagligt.
- Som ung eller barn, der vejer fra 20 kg til under 50 kg, er den maksimale dosis 1,5 mg per kg kropsvægt to gange dagligt.
- Som barn, der vejer fra 10 kg til under 20 kg, er den maksimale dosis 2 mg per kg kropsvægt to gange dagligt.

#### Sådan skal De tage Briviact oral opløsning

- De kan tage Briviact oral opløsning alene eller De kan opløse det i vand eller juice umiddelbart før indtagelse.
- Lægemidlet kan tages med eller uden mad.

#### Instruktion til patienter eller omsorgspersoner:

To orale sprøjter leveres i kartonen. Spørg lægen, hvilken De skal bruge.

- For en mængde mellem 0,5 ml og 5 ml, skal De bruge den orale 5 ml sprøjte (blå målestreger), som er vedlagt i kartonen, for at sikre korrekt dosering.
- For en mængde over 5 ml og op til 10 ml, skal De bruge den orale 10 ml sprøjte (sorte målestreger), som er vedlagt i kartonen, for at sikre korrekt dosering.

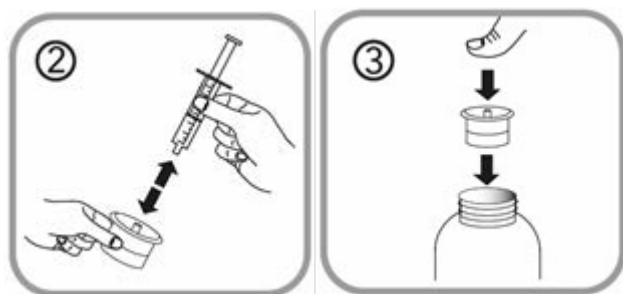
5 ml oral doseringssprøjte	10 ml oral doseringssprøjte
5 ml oral sprøjte har 2 overlappende blå målestreger: med trin på 0,25 ml og trin på 0,1 ml.	10 ml oral sprøjte har sorte målestreger med trin på 0,25 ml.

- Åbn flasken: tryk låget ned og drej den mod uret (figur 1).



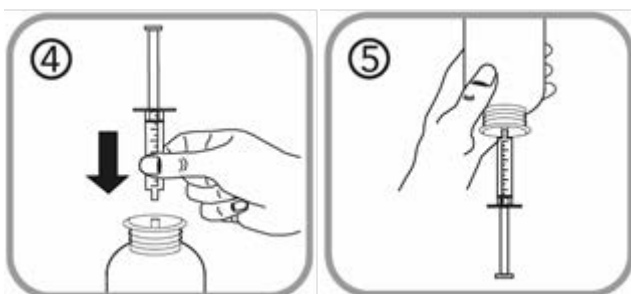
Følg disse trin første gang De tager Briviact:

- Tag adapteren af den orale sprøjte (figur 2).
- Sæt adapteren fast på toppen af flasken (figur 3). Sørg for, at den er ordentligt fastgjort. De behøver ikke fjerne adapteren efter brug.

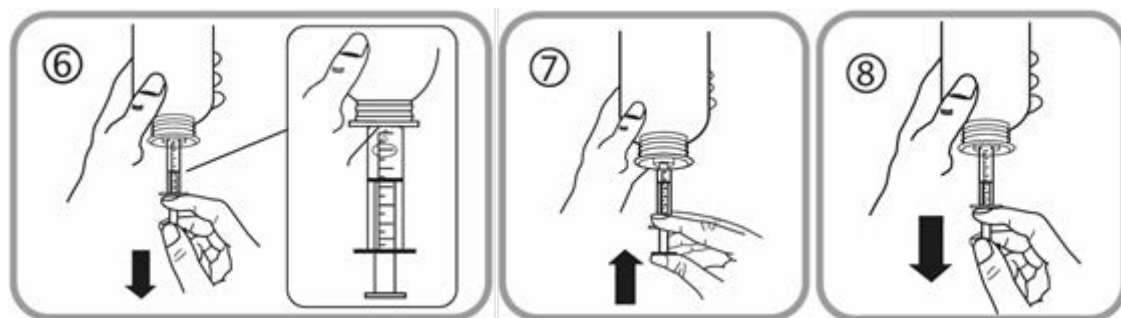


Følg disse trin hver gang De tager Briviact:

- Sæt den orale sprøjte ind i adapteråbningen (figur 4).
- Vend flasken på hovedet (figur 5).

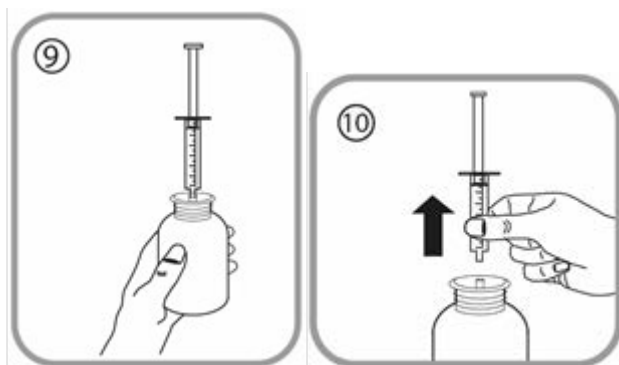


- Hold flasken på hovedet i den ene hånd og brug den anden hånd til at fylde den orale sprøjte.
- Træk stemplet ned for at fylde den orale sprøjte med en lille mængde opløsning (figur 6).
- Skub herefter stemplet op for at fjerne eventuelle luftbobler (figur 7).
- Træk stemplet ned til den milliliter (ml) doseringsstreg på den orale sprøjte, som lægen har ordineret (figur 8). Stemplet kan bevæge sig opad igen i cylinderen ved første dosis. Sørg derfor for, at stemplet holdes på plads, indtil den orale sprøjte er adskilt fra flasken.



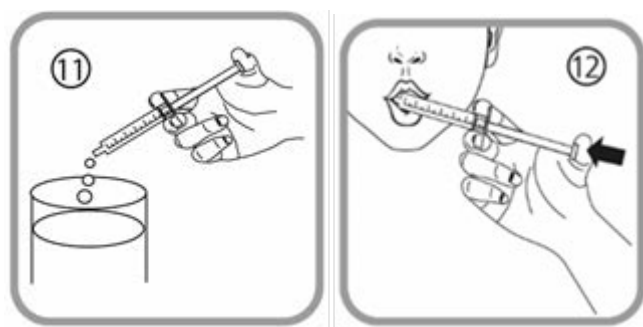
- Vend flasken den rigtige vej med toppen op (figur 9).

- Tag den orale sprøjte ud af adapteren (figur 10).

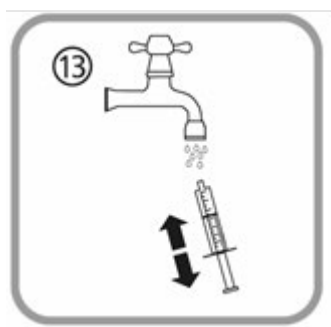


De kan vælge mellem to måder at drikke lægemidlet på:

- Tøm indholdet af sprøjten ud i vand (eller juice) ved at presse stemplet i den orale sprøjte helt i bund (figur 11). Drik derefter alt vandet (tilføj netop nok til at det er let at drikke det) **eller**
- Drik opløsningen direkte fra den orale sprøjte uden vand. Drik hele sprøjtes indhold (figur 12).



- Luk flasken med plasticskruelåget (det er ikke nødvendigt at fjerne adapteren).
- Skyl den orale sprøjte med koldt vand for at vaske den, mens stemplet bevæges op og ned flere gange for at suge vandet op og presse det ud uden at adskille sprøjtes to komponenter (figur 13).



- Opbevar flasken, den orale sprøjte og indlægssedlen i kartonen.

#### Hvor længe skal De tage Briviact

Briviact er til langtidsbehandling – fortsæt med at tage Briviact, indtil lægen siger, at De skal stoppe behandlingen.

#### **Hvis De har taget for meget Briviact**

Kontakt lægen, hvis De har taget mere Briviact, end De skulle. De kan føle Dem svimmel og søvnig. De kan også få et eller flere af følgende symptomer: kvalme, en følelse af at ”snurre rundt”, problemer med at holde balancen, angst, voldsom træthedsfølelse, irritabilitet, aggressivitet, søvnløshed, depression, tanker om eller forsøg på selvskaade eller selvmord.

### Hvis De har glemt at tage Brivact

- Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De tage den, så snart De kommer i tanker om det.
- Tag derefter den næste dosis til sædvanlig tid.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De er usikker på, hvad De skal gøre.

### Hvis De holder op med at tage Brivact

- Stop ikke med at tage dette lægemiddel medmindre lægen siger, at De skal. Dette skyldes, at stop i behandling kan medføre en stigning i antallet af kramper.
- Hvis lægen beslutter, at behandlingen med dette lægemiddel skal stoppe, vil han/hun gradvist nedtrappe dosis. Dette forhindrer, at kramperne vender tilbage eller forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Meget almindelig:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- søvnighed eller svimmelhed

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- influenza
- voldsom træthedsfølelse
- kramper, en følelse af at snurre rundt (vertigo)
- kvalme eller opkastning, forstoppelse
- depression, angst, søvnløshed (insomni), irritabilitet
- infektioner i næsen eller halsen (såsom en "almindelig forkølelse"), hoste
- nedsat appetit

**Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- allergiske reaktioner
- unormal tankegang og/eller manglende realitetssans (psykiske forstyrrelser), aggressivitet, nervøs ophidselse (agitation)
- tanker om eller forsøg på selvmord eller selvskaade: fortæl det straks til lægen
- nedsat antal hvide blodlegemer i blodet (kaldet "neutropi") – ses i blodprøver

**Ikke kendt:** hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- udbredt udslæt med blærer og afskallet hud, særligt omkring mund, næse, øjne og kønsorganer (Stevens-Johnsons syndrom)

### Yderligere bivirkninger hos børn

**Almindelig:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- rastløshed og hyperaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet)

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring



- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Tag ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Må ikke anvendes senere end 8 måneder efter første åbning af flasken.
- Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Briviact indeholder:

Aktivt stof: brivaracetam.

Hver milliliter (ml) indeholder 10 milligram (mg) brivaracetam.

Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat; citronsyre, vandfri; methylparahydroxybenzoat (E 218); carmellosenatrium; sucralose; sorbitol, flydende (E 420); glycerol (E 422); hindbæraroma (propylenglycol (E 1520) 90 % - 98 %), rensat vand.

### Udseende og pakningsstørrelser

Briviact 10 mg/ml oral opløsning er en let tyktflydende, klar, farveløs til gullig væske.

Briviact 300 ml glasflasken er pakket i en papkarton, der indeholder en 10 ml oral sprøjte af polypropylen/polyethylen (sorte målestreger), en 5 ml oral sprøjte af polypropylen/polyethylen (blå målestreger) og adaptore af polyethylen til sprøjterne.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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**

#### **Norge**

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)

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.**

#### **Yderligere oplysninger**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning brivaracetam**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Briviact
3. Sådan skal De bruge Briviact
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### Virkning

Briviact indeholder det aktive stof brivaracetam. Det tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes "antiepileptika". Disse lægemidler anvendes til behandling af epilepsi.

##### Anvendelse

- Briviact anvendes hos voksne, unge og børn på 2 år og derover.
- Det anvendes til behandling af en bestemt type epilepsi med "partielle anfald med eller uden sekundær generalisering".
- Partielle anfald er kramper, som til at begynde med kun påvirker en side af hjernen. Disse partielle anfald kan sprede og udvide sig til større områder i begge sider af hjernen – dette kaldes en "sekundær generalisering".
- De har fået dette lægemiddel for at nedbringe antallet af kramper (anfald).
- Briviact anvendes sammen med andre lægemidler mod epilepsi.

#### **2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Briviact**

##### **Brug ikke Briviact, hvis:**

- De er allergisk over for brivaracetam, lignende kemiske stoffer, såsom levetiracetam eller piracetam, eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis De er usikker, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De bruger Briviact.
- De på et tidspunkt har fået alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blærer og/eller sår i munden efter at have taget Briviact.  
Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med Briviact. Hold op med at tage Briviact, og søg straks lægehjælp, hvis De oplever nogen af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner, som er beskrevet i afsnit 4.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De bruger Briviact, hvis:

- De har tanker om at skade Dem selv eller har selvmordstanker. En lille del af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin, som f.eks. Briviact, har haft tanker om at gøre skade på sig selv eller selvmordstanker. Hvis De på noget tidspunkt får sådanne tanker, skal De kontakte lægen omgående.
- De har leverproblemer, det kan være nødvendigt for lægen at justere dosis.

### **Børn**

Briviact er ikke beregnet til anvendelse hos børn under 2 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Briviact**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl især altid lægen, hvis De tager følgende lægemidler, da lægen muligvis skal justere Deres dosis af Briviact:

- Rifampicin – et lægemiddel, som anvendes til behandling af infektioner, som skyldes bakterier.
- Prikbladet perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*), som er et naturlægemiddel, som anvendes til behandling af depression og angst samt andre tilstande.

### **Brug af Briviact sammen med alkohol**

- Det er ikke tilrådeligt at kombinere dette lægemiddel med alkohol.
- Hvis De drikker alkohol under behandlingen med Briviact, kan de negative virkninger af alkohol øges.

### **Graviditet og amning**

Kvinder, som er i stand til at få børn, skal drøfte brugen af prævention med lægen.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Det anbefales ikke at bruge Briviact, hvis De er gravid, da virkningen af Briviact på graviditeten og det ufødte barn ikke er kendt.

Det anbefales ikke at amme Deres barn, mens De bruger Briviact, da Briviact passerer over i modermælken.

Stop ikke behandlingen uden at tale med lægen først. Ophør af behandling kan øge antallet af anfald og skade Deres barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

- De kan føle Dem søvnig, svimmel eller træt under behandlingen med Briviact.
- Disse symptomer er mest almindelige i starten af behandlingen og efter øgning af dosis.
- De må ikke føre motorkøretøj, cykle eller bruge værktøj eller maskiner, før De ved, hvordan dette lægemiddel påvirker Dem.

### **Briviact indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 19,1 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan skal De bruge Briviact**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

De vil bruge Briviact sammen med andre lægemidler til behandling af epilepsi.

- Når De starter behandling med dette lægemiddel, vil De tage Briviact gennem munden (som tabletter eller oral opløsning), eller De vil få det som en injektion/infusion.
- Briviact injektions-/infusionsvæske, opløsning anvendes i kortere perioder, når De ikke kan tage Briviact gennem munden.
- De kan skifte mellem at tage Briviact gennem munden og som injektion/infusion, eller omvendt.

#### Hvor meget får De

Lægen vil bestemme den korrekte dosis for Dem. Tag den daglige dosis fordelt på to lige store doser, med ca. 12 timers mellemrum.

#### Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, eller voksne

- Den anbefalede dosis er mellem 25 mg og 100 mg, som tages to gange dagligt. Lægen kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Dem.

#### Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg

- Deres læge vil muligvis kun ordinere injektion nogle få dage, hvis De ikke kan tage medicinen gennem munden.
- Den anbefalede dosis er mellem 0,5 mg og 2 mg per kg kropsvægt, som tages to gange dagligt. Lægen kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Dem.

#### Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg

- Deres barns læge vil muligvis kun ordinere injektion nogle få dage, hvis Deres barn ikke kan tage medicinen gennem munden.
- Den anbefalede dosis er mellem 0,5 mg og 2,5 mg per kg kropsvægt, som tages to gange dagligt. Deres barns læge kan derefter vælge at justere dosis for at finde den bedste dosis for Deres barn.

#### Personer med leverproblemer

Hvis De har leverproblemer:

- Som ung eller barn, der vejer 50 kg eller derover, eller som voksen, er den maksimale dosis 75 mg to gange dagligt.
- Som ung eller barn, der vejer fra 20 kg til under 50 kg, er den maksimale dosis 1,5 mg per kg kropsvægt to gange dagligt.
- Som barn, der vejer fra 10 kg til under 20 kg, er den maksimale dosis 2 mg per kg kropsvægt to gange dagligt.

#### Sådan får De Briviact

Briviact indgives af en læge eller sygeplejerske som en injektion eller en infusion direkte i en vene. Lægemidlet injiceres langsomt i venen eller gives som en infusion (drop) over 15 minutter.

#### Hvor længe skal De bruge Briviact

- Lægen vil beslutte, hvor mange dage De skal have injektionerne eller infusionerne.
- Ved langtidsbehandling med Briviact vil lægen ordinere Briviact tabletter eller oral opløsning.

#### **Hvis De får for meget Briviact**

Kontakt omgående lægen, hvis De tror, at De har fået for meget Briviact.

#### **Hvis De holder op med at bruge Briviact**

- Stop ikke med at bruge dette lægemiddel medmindre lægen siger, at De skal. Dette skyldes, at stop i behandling kan medføre en stigning i antallet af kramper.
- Hvis lægen beslutter, at behandlingen med dette lægemiddel skal stoppe, vil han/hun gradvist nedtrappe dosis. Dette forhindrer, at kramperne vender tilbage eller forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Meget almindelig:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- søvnighed eller svimmelhed

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- influenza
- voldsom træthedsfølelse
- kramper, en følelse af at snurre rundt (vertigo)
- kvalme eller opkastning, forstoppelse
- smerte eller ubehag på injektions- eller infusionsstedet
- depression, angst, søvnløshed (insomni), irritabilitet
- infektioner i næsen eller halsen (såsom en ”almindelig forkølelse”), hoste
- nedsat appetit

**Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- allergiske reaktioner
- unormal tankegang og/eller manglende realitetssans (psykiske forstyrrelser), aggressivitet, nervøs ophidselse (agitation)
- tanker om eller forsøg på selvmord eller selvskade: fortæl det straks til lægen
- nedsat antal hvide blodlegemer i blodet (kaldet ”neutropi”) – ses i blodprøver

**Ikke kendt:** hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- udbredt udslæt med blærer og afskallet hud, særligt omkring mund, næse, øjne og kønsorganer (Stevens-Johnsons syndrom)

### Yderligere bivirkninger hos børn

**Almindelig:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- rastløshed og hyperaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet)

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Briviact kan fortyndes, før det injiceres af lægen eller sygeplejersken. I sådanne tilfælde skal det anvendes umiddelbart efter fortynding.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Hvert hætteglas med Briviact injektions-/infusionsvæske, opløsning må kun anvendes en gang (engangsbrug). Ubrugt opløsning skal kasseres.
- Kun klar opløsning, som er fri for partikler og som ikke er misfarvet, må anvendes.
- Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Briviact indeholder:

Aktivt stof: brivaracetam.

Hver ml indeholder 10 mg brivaracetam.

Hver 5 ml hætteglas indeholder 50 mg brivaracetam.

Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat (trihydrat); iseddikesyre; natriumchlorid; vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs, steril opløsning.

Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning 5 ml hætteglas er pakket i en karton med 10 hætteglas.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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

**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)

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.**

**Yderligere oplysninger**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

**Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale**

Briviact injektions-/infusionsvæske, opløsning kan administreres som bolusinjektion eller som infusion:

- Intravenøs bolus: kan administreres direkte uden fortynding
- Intravenøs infusion: kan administreres over 15 minutter i en kompatibel fortyndingsvæske

Briviact kan fortyndes med følgende opløsninger: natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning eller Ringer lactat opløsning.

Hvert hætteglas med Briviact injektions-/infusionsvæske, opløsning må kun anvendes en gang (engangsbrug). Al ubrugt opløsning skal kasseres (se punkt 3).



**BILAG IV**

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF  
BETINGELSERNE  
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for brivaracetam er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data om Stevens-Johnsons syndrom fra spontane indberetninger, herunder fire tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng og *positiv dechallenge*, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem brivaracetam og Stevens-Johnsons syndrom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder brivaracetam, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

## **Begrundelse for ændringen af betingelserne i markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for brivaracetam er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende brivaracetam forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.