

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Briviact 10 mg potahované tablety  
Briviact 25 mg potahované tablety  
Briviact 50 mg potahované tablety  
Briviact 75 mg potahované tablety  
Briviact 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Briviact 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 10 mg.

### Briviact 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 25 mg.

### Briviact 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 50 mg.

### Briviact 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 75 mg.

### Briviact 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

### Briviact 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta o síle 10 mg obsahuje 88 mg laktózy.

### Briviact 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta o síle 25 mg obsahuje 94 mg laktózy.

### Briviact 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta o síle 50 mg obsahuje 189 mg laktózy.

### Briviact 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta o síle 75 mg obsahuje 283 mg laktózy.

### Briviact 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta o síle 100 mg obsahuje 377 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

#### Briviact 10 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety, průměr 6,5 mm, s vyraženým „u10“ na jedné straně.

#### Briviact 25 mg potahované tablety

Šedé, oválné potahované tablety o rozměrech 8,9 mm x 5,0 mm, s vyraženým „u25“ na jedné straně.

#### Briviact 50 mg potahované tablety

Žluté, oválné potahované tablety o rozměrech 11,7 mm x 6,6 mm, s vyraženým „u50“ na jedné straně.

#### Briviact 75 mg potahované tablety

Nachové, oválné potahované tablety o rozměrech 13,0 mm x 7,3 mm, s vyraženým „u75“ na jedné straně.

#### Briviact 100 mg potahované tablety

Zelenošedé, oválné potahované tablety o rozměrech 14,5 mm x 8,1 mm, s vyraženým „u100“ na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Briviact je indikován jako přídatná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 4 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky.

##### *Dospělí*

Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg/den nebo 100 mg/den, potřebná ke snížení počtu záchvatů na základě posouzení lékaře oproti potenciálním nežádoucím účinkům. Dávka se podává ve dvou stejných rozdělených dávkách, jednou ráno a jednou večer. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v dávkovém rozmezí 50 mg/den až 200 mg/den.

##### *Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší*

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 100 mg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta může být dávka upravena v rozsahu účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

##### *Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg*

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 2 mg/kg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podávána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je

2 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den.

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování u dětí ve věku od 4 let a u dospívajících.

	Děti ( $\geq 4$ roky) a dospívající s tělesnou hmotností $\geq 50$ kg  Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách	Děti ( $\geq 4$ roky) a dospívající s tělesnou hmotností $< 50$ kg  Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách
Terapeutické rozmezí dávek	50–200 mg/den	1–4 mg/kg/den
Doporučená počáteční dávka	50 mg/den (nebo 100 mg/den)*	1 mg/kg/den (nebo 2 mg/kg/den)*
Doporučená udržovací dávka	100 mg/den	2 mg/kg/den

\* Na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů.

#### *Opomenutá dávka*

Jestliže pacienti opomenou užít jednu nebo více dávek, doporučuje se užít jednu dávku, jakmile si vzpomenou, a následující dávku vzít v obvyklé době ráno nebo večer. To může zabránit poklesu plazmatické koncentrace brivaracetamu pod účinnou hladinu, a tím znovupropuknutí záchvatů.

#### *Ukončení léčby*

Pokud je nutno podávání brivaracetamu ukončit, doporučuje se postupné snižování o 50 mg/den v týdenním intervalu. Po týdnu léčby dávkou 50 mg/den se doporučuje v posledním týdnu léčby dávka 20 mg/den.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Není nutná žádná úprava dávky u starších pacientů (viz bod 5.2).

Klinická zkušenost u pacientů  $\geq 65$  let je omezená.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 5.2). Podávání brivaracetamu se nedoporučuje u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin, kteří jsou léčeni dialýzou, vzhledem k nedostatku údajů.

Na základě údajů zjištěných u dospělých není u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky.

##### *Porucha funkce jater*

Expozice vůči brivaracetamu byla zvýšená u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater.

U dospělých má být zvážena počáteční dávka 50 mg/den. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je doporučena počáteční dávka 50 mg/den. Ve všech fázích poruchy funkce jater se doporučuje maximální denní dávka 150 mg podávaná ve 2 rozdělených dávkách (viz body 4.4 a 5.2).

U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena počáteční dávka 1 mg/kg/den. Maximální dávka nemá překročit 3 mg/kg/den. U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

##### Děti ve věku do 4 let

Bezpečnost a účinnost brivaracetamu u dětí ve věku do 4 let nebyla dosud stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1, a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

##### Způsob podání

Potahované tablety brivaracetamu je nutno užívat perorálně, polykat celé a zapíjet tekutinou. Lze je užívat s jídlem i bez jídla (viz bod 5.2).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sebevražedné myšlenky a chování

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny v několika indikacích u pacientů léčených antiepileptiky, včetně brivaracetamu. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptik prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšeného rizika u brivaracetamu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ a chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu příznaků sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc. Viz také bod 4.8, pediatrické údaje.

#### Porucha funkce jater

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientů s již existující poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

#### Pomocné látky

##### *Intolerance laktózy*

Potahované tablety brivaracetamu obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

##### *Obsah sodíku*

Brivaracetam potahované tablety obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

#### Farmakodynamické interakce

##### *Současná léčba s levetiracetamem*

V klinických studiích (ačkoli počet je velmi omezený) nebyl pozorován žádný přínos brivaracetamu versus placebo u pacientů současně užívajících levetiracetam. Nebyly doloženy žádné další údaje ohledně bezpečnosti a snášenlivosti (viz bod 5.1).

##### *Interakce s alkoholem*

Ve studii farmakokinetických a farmakodynamických interakcí mezi brivaracetamem v jednorázové dávce 200 mg a ethanolem v kontinuální infuzi 0,6 g/l u zdravých subjektů nenastala žádná farmakokinetická interakce, ale brivaracetam přibližně zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkce, pozornost a paměť. Podávání brivaracetamu s alkoholem se nedoporučuje.

#### Farmakokinetické interakce

##### *Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku brivaracetamu*

*In vitro* údaje naznačují, že brivaracetam má nízký interakční potenciál. Hlavní metabolickou cestou brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolýza. Druhá cesta zahrnuje hydroxylaci, která je zprostředkována CYP2C19 (viz bod 5.2).

Plazmatické koncentrace brivaracetamu se mohou zvýšit, je-li současně podáván se silnými inhibitory CYP2C19 (jako flukonazol, fluvoxamin), ale riziko klinicky významné interakce zprostředkované CYP2C19 je považováno za nízké.

#### *Rifampicin*

U zdravých dobrovolníků současné podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu pod křivkou plazmatických koncentrací brivaracetamu (AUC) o 45 %. Předepisující lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u kterých se zahajuje nebo ukončuje léčba rifampicinem.

#### *Antiepileptika se silnou indukcí enzymů*

Plazmatické koncentrace brivaracetamu klesají při současném podávání s antiepileptiky silně indukující enzymy (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), ale není nutná žádná úprava dávky (viz tabulka 1).

#### *Jiné induktory enzymů*

Očekává se, že jiné silné induktory enzymů (jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou také snížit systémovou expozici brivaracetamu. Proto zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou má být provedeno s opatrností.

#### *Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky*

Brivaracetam podávaný v dávkách 50 mg nebo 150 mg/den neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizován CYP3A4). Riziko klinicky relevantních CYP3A4 interakcí je považováno za nízké.

Studie *in vitro* prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoforem CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C19 (např. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Při zkoušení *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žádná CYP3A4 indukce nebyla nalezena *in vivo* (viz midazolam výše). CYP2B6 indukce nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2B6 (např. efavirenz). *In vitro* interakční studie k určení potenciálních inhibičních účinků na transportéry vedly k závěru, že nedochází k žádným klinicky významným účinkům s výjimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42x vyšší, než je  $C_{max}$  při nejvyšší klinické dávce. Brivaracetam v dávce 200 mg/den může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3.

#### Antiepileptika

Potenciální interakce mezi brivaracetamem (50 mg/den až 200 mg/den) a jinými antiepileptiky byly zkoumány v souhrnné analýze plazmatických lékových koncentrací ze všech studií fáze 2-3, v populační farmakokinetické analýze v placebem kontrolovaných studiích fáze 2-3 a ve vyhrazených studiích lékových interakcí (pro následující antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a topiramát). Účinek vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako “↑” a snížení jako “↓” plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu času jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „ $C_{max}$ “).

Tabulka 1: Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky

Současně podávané antiepileptikum	Vliv antiepileptika na koncentraci brivaracetamu v plazmě	Vliv brivaracetamu na koncentraci antiepileptika v plazmě
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C <sub>max</sub> 13 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	karbamazepin - žádný epoxid karbamazepinu ↑ (viz níže) není nutná žádná úprava dávky
Klobazam	žádné údaje	žádný
Klonazepam	žádné údaje	žádný
Lacosamid	žádné údaje	žádný
Lamotrigin	žádný	žádný
Levetiracetam	žádný	žádný
Oxkarbazepin	žádný	žádný (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný
Fenytoin	AUC 21 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Pregabalin	žádné údaje	žádný
Topiramát	žádný	žádný
Kyselina valproová	žádný	žádný
Zonisamid	žádné údaje	žádný

<sup>a</sup> na základě studie týkající se podávání supratherapeutické dávky brivaracetamu 400 mg/den

### Karbamazepin

Brivaracetam je středně účinný reverzibilní inhibitor epoxidové hydrolázy vyvolávající zvýšenou koncentraci epoxidu karbamazepinu, aktivního metabolitu karbamazepinu. V kontrolovaných studiích vzrostla plazmatická koncentrace epoxidu karbamazepinu v průměru o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou při dávkách brivaracetamu odpovídajících 50 mg/den, 100 mg/den, resp. 200 mg/den. Nebyla pozorována žádná bezpečnostní rizika. Nebyl žádný aditivní účinek brivaracetamu a valproátu na AUC u epoxidu karbamazepinu.

### Perorální kontraceptiva

Současné podávání brivaracetamu (100 mg/den) spolu s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovlivňovalo farmakokinetiku žádné látky. Když byl brivaracetam současně podáván v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) současně s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bylo pozorováno snížení AUC estrogenu o 27 % a snížení AUC progestinu o 23 %, a to bez dopadu na potlačení ovulace. Obecně nenastala žádná změna v profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Lékaři by měli prodiskutovat plánované rodičovství a antikoncepci se ženami ve fertilním věku, které užívají brivaracetam (viz Těhotenství).

Jestliže se žena rozhodne otěhotnět, užívání brivaracetamu by mělo být opět přehodnoceno.

### Těhotenství

#### Riziko spojené s epilepsií a s antiepileptiky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že mezi potomky léčených žen s epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší, než je přibližně 3% výskyt malformací v běžné populaci. V léčené populaci byl pozorován nárůst malformací při polyterapii, ale rozsah, za který odpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Prerušování antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

### *Riziko spojené s brivaracetamem*

K dispozici je omezené množství údajů o použití brivaracetamu u těhotných žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o placentárním transferu u člověka, ale brivaracetam rychle prochází placentou u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní potenciál brivaracetamu (viz bod 5.3).

Brivaracetam byl užíván v klinických studiích jako přídatná terapie a když byl užíván společně s karbamazepinem, vedl v závislosti na dávce k nárůstu koncentrace aktivního metabolitu, epoxidu karbamazepinu (viz bod 4.5). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

Z preventivních důvodů se brivaracetam nemá užívat během těhotenství, pokud to není klinicky nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jasně převáží potenciální riziko pro plod).

### Kojení

Není známo, zda se u člověka brivaracetam vylučuje do mateřského mléka. Studie u potkanů vylučování brivaracetamu do mateřského mléka prokázaly (viz bod 5.3). Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání brivaracetamu, přičemž je třeba zhodnotit přínos léku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a epoxidu karbamazepinu by se mohlo vylučování množství epoxidu karbamazepinu do mateřského mléka zvýšit. Není k dispozici dostatek údajů k určení klinického významu.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl při léčbě brivaracetamem pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Brivaracetam má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci, závrať nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem (CNS). Pacientům je nutno doporučit neřídit vozidlo a neobsluhovat jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se neseznámí s účinky brivaracetamu na vykonávání těchto aktivit.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (>10 %) při léčbě brivaracetamem byly somnolence (14,3 %) a závrať (11,0 %). Byly obvykle mírné až střední intenzity. Somnolence a únava (8,2 %) byly hlášeny ve vyšší míře při zvyšující se dávce.

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientů randomizovaných k užívání brivaracetamu v příslušné dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a 1,7 % pro pacienty randomizované k užívání placeba. Nežádoucím účinkem, který vedl nejčastěji k ukončení léčby brivaracetamem, byly závrať (0,8 %) a konvulze (0,8 %).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě přehledu bezpečnostní databáze ze tří placebem kontrolovaných studií s pevnou dávkou u subjektů ve věku  $\geq 16$  let, uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.



<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky z klinických studií</b>
<b>Infekce a infestace</b>	časté	chřipka
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	méně časté	neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	méně časté	hypersenzitivní reakce typu I
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	časté	snížená chuť k jídlu
<b>Psychiatrické poruchy</b>	časté	deprese, anxieta, insomnie, iritabilita
	méně časté	sebevražedné představy, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
<b>Poruchy nervového systému</b>	velmi časté	závrat, somnolence
	časté	konvulze, vertigo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	časté	infekce horních cest dýchacích, kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	časté	nauzea, zvracení, zácpa
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	časté	únava

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0 % (0/459) pacientů s placebem. Čtyři z těchto subjektů měly snížený počet neutrofilů ve výchozím stavu a po zahájení léčby brivaracetamem došlo k dalšímu snížení počtu neutrofilů. Žádný z těchto 6 případů neutropenie nebyl závažný, nevyžadoval speciální léčbu ani nevedl k ukončení léčby brivaracetamem a žádný neměl přidružené infekce.

Sebevražedné představy byly hlášeny u 0,3 % (3/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0,7 % (3/459) pacientů s placebem. V krátkodobých klinických studiích brivaracetamu u pacientů s epilepsií nedošlo k žádnému případu dokonané sebevraždy a sebevražedného pokusu, nicméně oboje bylo hlášeno v otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

V průběhu klinického vývoje byly hlášeny reakce podobné časným hypersenzitivním reakcím typu I u malého počtu pacientů s brivaracetamem (9/3022).

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V otevřených, nekontrolovaných, dlouhodobých studiích byly sebevražedné představy hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů (častěji u dospívajících) v porovnání s 2,4 % případů u dospělých a poruchy chování byly hlášeny u 24,8 % pediatrických pacientů v porovnání s 15,1 % u dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně intenzivní, nebyla závažná a nevedla k vysazení hodnoceného léku. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

Jsou k dispozici omezené bezpečnostní údaje z otevřených studií u dětí ve věku od 1 měsíce do < 4 let. Omezené údaje jsou k dispozici ohledně neurologického vývoje u dětí ve věku < 4 roky. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

#### Starší pacienti:

Ze 130 starších subjektů zahrnutých do fáze 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsií) bylo 100 ve věku 65-74 let a 30 ve věku 75-84 let. Bezpečnostní profil u starších pacientů se zdá být podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších dospělých pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Je k dispozici omezená klinická zkušenost s předávkováním brivaracetamem u člověka. U zdravých subjektů, které užily jednotlivou dávku 1400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať.

#### Léčba předávkování

Není k dispozici žádné specifické antidotum pro předávkování brivaracetamem. Léčba předávkování zahrnuje obecná podpůrná opatření. Protože se močí vylučuje méně než 10 % brivaracetamu, neočekává se, že hemodialýza významně zvýší clearance brivaracetamu (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX23

#### Mechanismus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokou a selektivní afinitu k 2A proteinu synaptických vezikul (SV2A), transmembránový glykoprotein byl nalezen na presynaptické úrovni v neuronech a v endokrinních buňkách. Ačkoli přesnou roli tohoto proteinu je ještě nutno objasnit, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů. Má se za to, že vazba na SV2A představuje primární mechanismus antikonvulzivní aktivity brivaracetamu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu při přídatné terapii parciálních záchvatů (partial onset seizures-POS) byla stanovena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných multicentrických studiích s pevnou dávkou u subjektů ve věku 16 let a starších. Denní dávka brivaracetamu se v těchto studiích pohybovala v rozsahu 5 až 200 mg/den. Všechny studie začínaly základní periodou trvající 8 týdnů, následovanou 12 týdnů trvající léčebnou periodou bez titrace ve smyslu zvyšování dávky. 1558 pacientů dostávalo lék ze studie, z toho 1099 dostávalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do studie vyžadovala, aby měli pacienti nekontrolované parciální záchvaty navzdory léčbě buď 1, nebo 2 současně podávanými antiepileptiky. Bylo požadováno, aby pacienti prodělali přinejmenším 8 parciálních záchvatů během základní periody. Primárními cílovými parametry u studie fáze 3 bylo procento snížení frekvence POS oproti placebo a poměr respondérů s dosaženou 50% odpovědí založený na 50% snížení frekvence POS od výchozího stavu.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky na začátku studie byly karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoin (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián výchozí frekvence záchvatů napříč 3 studiemi byl 9 záchvatů během 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2. Celkově byl brivaracetam účinný při přídatné terapii parciálních záchvatů u pacientů ve věku 16 let a starších v dávce mezi 50 mg/den a 200 mg/den.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů během 28 dní

Studie	Placebo	Brivaracetam * statisticky signifikantní (hodnota p)		
		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
<b>Studie N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n = 96	n = 101		
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	16,73	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studie N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Procentuální snížení oproti 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
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizovaní pacienti, kteří dostali nejméně 1 dávku léčiva ve studii

~ dávka nebyla studována

\* statisticky významné

<sup>(1)</sup> Přibližně 20 % pacientů dostávalo současně levetiracetam

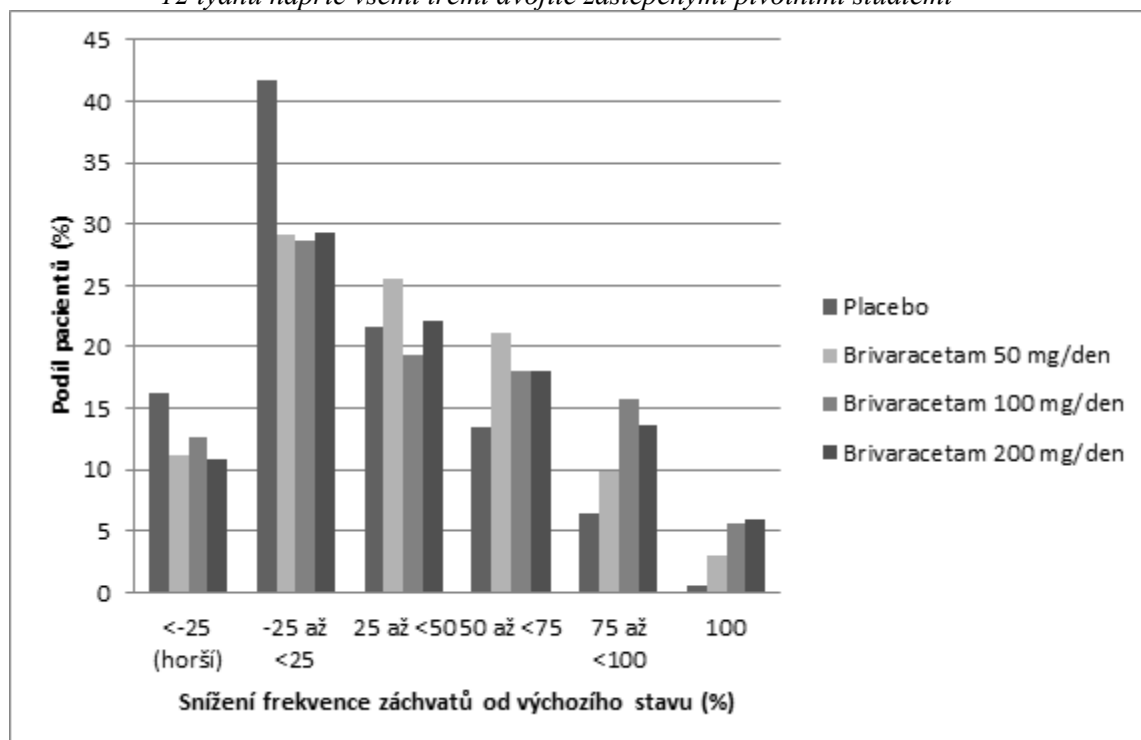
<sup>(2)</sup> Primární výsledek pro N01252 nedosáhl statistické významnosti na základě sekvenčního zkoušení.

Dávka 100 mg/den byla nominálně významná.

V klinických studiích bylo vyšší snížení frekvence záchvatů oproti placebo při dávce 100 mg/den než při dávce 50 mg/den. Na rozdíl od na dávce závislého zvýšení výskytu somnolence a únavy měl brivaracetam v dávce 50 mg/den a 100 mg/den podobný bezpečnostní profil včetně nežádoucích účinků se vztahem k CNS a při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procento pacientů (s výjimkou pacientů současně užívajících levetiracetam) podle kategorie snížení frekvence POS během 28 dní od výchozího stavu ve všech 3 studiích. Pacienti s více než 25% zvýšením parciálních záchvatů jsou uvedeni zcela nalevo jako „horší“. Pacienti se zlepšením procentuálního snížení frekvence POS od výchozího stavu jsou uvedeni ve 4 kategoriích napravo. Procento pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatu bylo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pro placebo, 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den (v tomto pořadí).

Obrázek 1: Podíl pacientů s brivaracetamem a placebem podle kategorie odpovědi záchvatů po dobu 12 týdnů napříč všemi třemi dvojitě zaslepenými pivotními studii



V souhrnné analýze tří pivotních studií nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů, 50% responder rate) v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den, když je brivaracetam zkombinován s antiepileptiky vyvolávajícími nebo nevyvolávajícími indukci enzymů.

V klinických studiích dosáhlo stavu bez záchvatů 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientů s brivaracetamem v dávce odpovídající 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a to během léčebné periody v trvání 12 týdnů ve srovnání s 0,5 % (2/418) pacientů s placebem.

Zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů od začátku léčby za 28 dní bylo pozorováno u pacientů s typem záchvatů IC (sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty) ve výchozím stavu léčených brivaracetamem, 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientů s brivaracetamem v odpovídající dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den ve srovnání s placebem 33,3 % (n=115).

Účinnost brivaracetamu v monoterapii nebyla ještě stanovena. Použití brivaracetamu v monoterapii se nedoporučuje.

#### Léčba levetiracetamem

Ve 2 randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byl levetiracetam podáván jako současně podávané antiepileptikum asi u 20 % pacientů. Ačkoli je počet subjektů limitován, nebyl u pacientů, kteří současně užívali levetiracetam, pozorován žádný přínos brivaracetamu oproti placebu, který by reflektoval kompetici na vazebném místě SV2A. Nebyly zjištěny žádné další okolnosti týkající se bezpečnosti a snášenlivosti.

Ve třetí studii předem specifikovaná analýza prokázala účinnost vůči placebu pro dávky 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů předtím užívajících levetiracetam. Nižší účinnost pozorovaná u těchto pacientů ve srovnání s pacienty neužívajícími levetiracetam byla pravděpodobně důsledkem vyššího počtu použitých předchozích antiepileptik a vyšší výchozí hodnoty frekvence záchvatů.

#### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Tři pivotní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie zahrnovaly 38 starších pacientů ve věku mezi 65 a 80 roky. Třebaže jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s účinností u mladších

subjektů.

#### *Otevřené prodloužené studie*

Napříč všemi studiemi bylo zahrnuto do dlouhodobých otevřených prodloužených studií 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizované studie. Od vstupu do randomizovaných studií bylo 5,3 % subjektů s brivaracetamem po dobu 6 měsíců (n=1500) bez záchvatů ve srovnání s 4,6 % a 3,7 % u subjektů exponovaných po dobu odpovídající 12 měsíců (n=1188), resp. 24 měsíců (n=847).

Nicméně protože vysoký podíl subjektů (26 %) přerušil léčbu v otevřených studiích kvůli nedostatečné účinnosti, mohlo dojít ke zkreslení (selekční bias), protože subjekty, které zůstaly ve studii, reagovaly lépe než ty, které předčasně ukončily.

U pacientů, kteří byli sledováni v otevřených prodloužených studiích po dobu až 8 let, byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebem kontrolovaných studiích.

#### Pediatrická populace

U dětí ve věku 4 let a starších mají parciální záchvaty podobný klinický projev jako u dospívajících a dospělých. Zkušenosti s antiepileptiky naznačují, že výsledky studií účinnosti prováděných u dospělých mohou být extrapolovány na děti směrem dolů až na věk 4 let, pokud byly stanoveny úpravy pediatrických dávek a byla prokázána bezpečnost (viz body 5.2 a 4.8). Dávky u pacientů ve věku od 4 let byly definovány úpravami dávky podle tělesné hmotnosti, které byly stanoveny tak, aby byly dosaženy podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých, kteří užívají účinné dávky (bod 5.2).

Dlouhodobá, nekontrolovaná, otevřená studie hodnotící bezpečnost zahrnovala děti (od 4 let do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po dokončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), a děti zařazené přímo do studie hodnotící bezpečnost. Děti, které byly zařazené přímo, dostávaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti se dávka zvýšila až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě nedostalo vyšší dávku než 200 mg/den. U dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší byla počáteční dávka brivaracetamu 50 mg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvýšena až na maximální dávku 200 mg/den s týdenním zvýšením dávky o 50 mg/den.

Ze sdružených údajů z otevřených studií hodnotících bezpečnost a farmakokinetiku dostalo 149 dětí s parciálními záchvaty v přídatné terapii brivaracetam, z nichž 116 bylo léčeno po dobu  $\geq 6$  měsíců, 107 po dobu  $\geq 12$  měsíců, 58 po dobu  $\geq 24$  měsíců a 28 po dobu  $\geq 36$  měsíců.

Účinnost a snášenlivost brivaracetamu nebyla u pediatrických pacientů ve věku do 4 let stanovena (viz bod 4.2). Brivaracetam byl hodnocen u těchto pacientů v krátkodobé otevřené farmakokinetické studii a probíhající otevřené prodloužené studii u 16 subjektů ve věku od 1 měsíce do  $< 4$  let (viz bod 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s brivaracetamem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s epilepsií s parciálními záchvaty (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Brivaracetam potahované tablety, perorální roztok a roztok pro intravenózní injekci vykazují identickou AUC, zatímco maximální plazmatická koncentrace je mírně vyšší po intravenózním podání. Brivaracetam vykazuje lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuální variabilitou a dále úplnou absorpci, nízkou vazbu na proteiny, renální exkreci po rozsáhlé biotransformaci a farmakologicky inaktivní metabolity.

#### Absorpce

Brivaracetam je rychle a úplně absorbován po perorálním podání a absolutní biologická dostupnost je přibližně 100 %. Medián  $t_{max}$  pro tablety užití bez jídla je 1 hodina (rozsah  $t_{max}$  je 0,25 až 3 h).

Současné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuků zpomalilo rychlost absorpce (medián  $t_{max}$  3 h) a snížilo maximální plazmatickou koncentraci (37% pokles) brivaracetamu, přičemž rozsah absorpce zůstal nezměněn.

### Distribuce

Brivaracetam se slabě váže ( $\leq 20\%$ ) na plazmatické proteiny. Distribuční objem je 0,5 l/kg, což je hodnota blízká celkovému množství tělesné vody.

Buněčné membrány jsou pro brivaracetam vysoce permeabilní z důvodu jeho lipofilie (log P).

### Biotransformace

Brivaracetam je primárně metabolizován hydrolýzou své amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60 % eliminace) a sekundárně hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (přibližně 30 % eliminace). Hydrolýza amidové části vedoucí ke vzniku metabolitu povahy karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována jaterní a mimojaterní amidázou. *In vitro* je hydroxylace brivaracetamu zprostředkována v první řadě CYP2C19. Oba metabolity jsou dále metabolizovány za vzniku běžné hydroxylované kyseliny vznikající převážně hydroxylací postranního propylového řetězce metabolitu karboxylové kyseliny (zprostředkována hlavně CYP2C9). *In vivo* u člověka s neúčinnou mutací CYP2C19 se tvorba hydroxymetabolitu snižuje 10x, zatímco samotný brivaracetam se zvyšuje o 22 % nebo 42 % u jedinců s jednou nebo s oběma mutovanými alelami. Tři metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

### Eliminace

Brivaracetam je eliminován primárně metabolizací a vylučováním močí. Více než 95 % dávky včetně metabolitů se vylučuje do moči během 72 hodin po požití. Méně než 1 % dávky se vylučuje stolicí a méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje beze změny močí. Terminální plazmatický poločas ( $t_{1/2}$ ) je přibližně 9 hodin. Celková plazmatická clearance byla u pacientů odhadnuta na 3,6 l/hod.

### Linearita

Farmakokinetika je úměrná dávce od 10 do nejméně 600 mg.

### Interakce s léčivými přípravky

Brivaracetam je eliminován více cestami, včetně vylučování ledvinami, na CYP nezávislou hydrolýzou a CYP zprostředkovanou oxidací. *In vitro* brivaracetam není u člověka substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), proteinů vícečetné lékové rezistence (MRP – multidrug rezistence proteins) 1 a 2 a pravděpodobně ani polypeptidového transportéru organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázaly, že metabolismus brivaracetamu by neměl být významně ovlivněn žádným CYP inhibitorem (např. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 a 3A4).

Brivaracetam *in vitro* nebyl inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ani transportéru P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A2.

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Ve studii u starších pacientů (ve věku 65 až 79 let; s clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří užívali brivaracetam v dávce 400 mg/den s podáváním 2x denně, byl plazmatický poločas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny ve věku 65 až 75 let a 9,3 hodiny u skupiny >75 let. Plazmatická clearance rovnovážného stavu brivaracetamu byla podobná (0,76 ml/min/kg) jako u mladých zdravých mužů (0,83 ml/min/kg) (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Studie u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu byla středně zvýšená (+21 %) v poměru ke zdravým subjektům zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byly zvýšeny 3x, 4x, a 21x (v uvedeném pořadí). Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla

snížena 10x. Metabolit hydroxykyseliny v neklinických studiích nevyvolal žádné obavy ze strany bezpečnosti. Brivaracetam nebyl studován u pacientů léčených hemodialýzou (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetická studie u subjektů s cirhózou jater (Child-Pugh třídy A, B, a C) ukázala podobná zvýšení expozice vůči brivaracetamu bez ohledu na závažnost onemocnění (50 %, 57 % a 59 %) v poměru k odpovídajícím zdravým subjektům (viz bod 4.2).

#### *Tělesná hmotnost*

Byl odhadnut 40% pokles plazmatické koncentrace ustáleného stavu v rozsahu tělesné hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však není považováno za klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice brivaracetamu.

#### *Pohlaví*

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice brivaracetamu mezi pohlavími.

#### *Rasa*

Farmakokinetika brivaracetamu nebyla významně ovlivněna rasou (kavkazská, asijská) při populačním farmakokinetickém modelování u pacientů s epilepsií. Počet pacientů s jiným etnickým pozadím byl omezený.

#### Farmakokinetické/ farmakodynamické vztahy

EC<sub>50</sub> (plazmatická koncentrace brivaracetamu odpovídající 50 % maximálního účinku) byla odhadnuta na 0,57 mg/l. Tato plazmatická koncentrace je mírně nad mediánem expozice po podávání brivaracetamu v dávkách 50 mg/den. Další snížení frekvence záchvatů se dostavuje při zvýšení dávky na 100 mg/den a dosahuje plató při dávce 200 mg/den.

#### Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii s třítydenním obdobím hodnocení a týdenní fixní třístupňovou titrací ve smyslu zvyšování dávky s použitím perorálního roztoku brivaracetamu bylo hodnoceno 99 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 16 let. Brivaracetam byl podáván v týdenních zvyšujících se dávkách přibližně 1 mg/kg/den, 2 mg/kg/den a 4 mg/kg/den. Všechny dávky byly upraveny podle tělesné hmotnosti a nepřekročily maximální dávku 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Po ukončení období hodnocení mohly být subjekty způsobilé pro vstup do dlouhodobého následného sledování, kde pokračovaly se svou poslední podávanou dávkou (viz bod 4.8). Bylo prokázáno, že plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce ve všech věkových skupinách. Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že dávka 2,0 mg/kg dvakrát denně vede ke stejné průměrné plazmatické koncentraci ustáleného stavu jako u dospělých užívajících 100 mg dvakrát denně. Odhadovaná plazmatická clearance byla 1,61 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 2,18 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 3,19 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých pacientů (s tělesnou hmotností 70 kg) odhadnuta na 3,58 l/h. V současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve farmakologických studiích bezpečnosti měly převládající účinky souvislost s CNS (zejména přechodná deprese CNS a snížení spontánní lokomoční aktivity) a byly pozorovány při násobcích (vyšších než 50x) farmakologicky aktivní dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Učení a funkce paměti nebyly neovlivněny.

Nálezy nepozorované v klinických studiích, ale pozorované v toxikologických studiích s opakovaným podáváním u psů v podobné expozici ke klinické plazmatické AUC, byly hepatotoxické účinky (zejména porfýrie). Toxikologické údaje shromážděné o brivaracetamu a o strukturálně příbuzných sloučeninách ale ukazují, že jaterní změny se u psů vyvinuly působením mechanismů, které nejsou pro člověka relevantní. Žádné nežádoucí změny jater nebyly pozorovány u potkanů a opic při dlouhodobém podávání brivaracetamu s expozicí jasně převyšující AUC expozici 5 až 42x. CNS

příznaky u opic (pády, ztráta rovnováhy, těžkopádné pohyby) se vyskytly u 64násobků klinické  $C_{max}$ . Tyto účinky byly méně patrné v průběhu času.

Studie genotoxicity neodhalily žádnou mutagenní nebo klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity neprokázaly žádný onkogenní potenciál u potkanů, zatímco zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů u myších samců je považován za důsledek negenotoxického fenoménu, známého u hlodavců, jehož mechanismus účinku se vztahuje k indukci jaterních enzymů, podobnou jako po fenobarbitalu.

Brivaracetam neovlivnil fertilitu samic ani samců, neprokázal se žádný teratogenní potenciál u potkanů nebo králíků. Embryotoxicita byla pozorována u králíků při dávce brivaracetamu toxické pro matky s expozicí 8x vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce. U potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno přestupuje transplacentárně a je vylučován do mateřského mléka u kojících samic potkanů v koncentracích podobným plazmatickým koncentracím u matek.

Brivaracetam u potkanů neprokázal žádný potenciál k závislosti.

#### Studie u juvenilních zvířat

U nedospělých potkanů expoziční hladiny 6-15násobné klinické AUC expozice brivaracetamu při maximální doporučené dávce vyvolávaly vývojové nežádoucí účinky (např. mortalitu, klinické projevy, snížení tělesné hmotnosti a pokles hmotnosti mozku). Neobjevily se žádné nežádoucí účinky na funkce CNS, ani na neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku. U juvenilních psů byly brivaracetamem indukované změny spojené s 6násobným zvýšením hladin AUC, podobným změnám pozorovaným u dospělých zvířat. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve standardních ukazatelích vývoje nebo maturace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

sodná sůl kroskarmelózy  
monohydrát laktózy  
betadex  
laktóza  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

#### Briviact 10 mg potahované tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 3350  
mastek

#### Briviact 25 mg potahované tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 3350  
mastek  
žlutý oxid železitý (E 172)  
černý oxid železitý (E 172)

#### Briviact 50 mg potahované tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)



makrogol 3350  
mastek  
žlutý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)

#### Briviac 75 mg potahované tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 3350  
mastek  
žlutý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)  
černý oxid železitý (E 172)

#### Briviac 100 mg potahované tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 3350  
mastek  
žlutý oxid železitý (E 172)  
černý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Briviac 10 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

#### Briviac 25 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

#### Briviac 50 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

#### Briviac 75 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

### Briviact 100 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. ledna 2016

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Briviact 10 mg/ml perorální roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje brivaracetamum 10 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 239,8 mg sorbitolu (E 420), 1 mg methylparabenu (E 218) a maximálně 5,5 mg propylenglykolu (E 1520).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Mírně viskózní, čirá, bezbarvá až nažloutlá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Briviact je indikován jako přídatná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 4 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky. Doporučuje se, aby rodič a pečovatel podávali přípravek Briviact perorální roztok pomocí odměrky (10ml nebo 5ml perorální dávkovací stříkačka), která je přiložena v krabičce.

#### *Dospělí*

Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg nebo 100 mg/den, potřebná ke snížení počtu záchvatů na základě posouzení lékaře oproti potenciálním nežádoucím účinkům. Dávka se podává ve dvou stejných rozdělených dávkách, jednou ráno a jednou večer. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v dávkovém rozmezí 50 mg/den až 200 mg/den.

#### *Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší*

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 100 mg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta může být dávka upravena v rozsahu účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

#### *Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg*

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 2 mg/kg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podávána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den.

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování u dětí ve věku od 4 let a u dospívajících.

	Děti (≥ 4 roky) a dospívající s tělesnou hmotností ≥ 50 kg	Děti (≥ 4 roky) a dospívající s tělesnou hmotností < 50 kg
	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách
Terapeutické rozmezí dávek	50–200 mg/den	1–4 mg/kg/den
Doporučená počáteční dávka	50 mg/den (nebo 100 mg/den)*	1 mg/kg/den (nebo 2 mg/kg/den)*
Doporučená udržovací dávka	100 mg/den	2 mg/kg/den

\* Na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů.

Dávka na jedno podání pro každého pacienta má být vypočtena podle následující rovnice:

$$\text{Objem na podání (ml)} = [\text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{denní dávka (mg/kg/den)}] \times 0,05$$

Následující tabulka uvádí příklady objemů perorálního roztoku na podání v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem perorálního roztoku se vypočítá podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Tělesná hmotnost	Objemy perorálního roztoku, které mají být podány			
	Pro dávku 1 mg/kg/den	Pro dávku 2 mg/kg/den	Pro dávku 3 mg/kg/den	Pro dávku 4 mg/kg/den
	<b>0,05 ml/kg/ podání</b> (odpovídá 0,5 mg/kg/podání)	<b>0,1 ml/kg/ podání</b> (odpovídá 1 mg/kg/podání)	<b>0,15 ml/kg/ podání</b> (odpovídá 1,5 mg/kg/podání)	<b>0,2 ml/kg/ podání</b> (odpovídá 2 mg/kg/podání)
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1 ml (10 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)
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)
50 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

#### Opomenutá dávka

Jestliže pacienti opomenou užít jednu nebo více dávek, doporučuje se užít jednu dávku, jakmile si vzpomenou, a následující dávku vzít v obvyklé době ráno nebo večer. To může zabránit poklesu

plazmatické koncentrace brivaracetamu pod účinnou hladinu, a tím znovupropuknutí záchvatů.

#### *Ukončení léčby*

Pokud je nutno podávání brivaracetamu ukončit, doporučuje se postupné snižování o 50 mg/den v týdenním intervalu. Po týdnu léčby dávkou 50 mg/den se doporučuje v posledním týdnu léčby dávka 20 mg/den.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Není nutná žádná úprava dávky u starších pacientů (viz bod 5.2).  
Klinická zkušenost u pacientů  $\geq 65$  let je omezená.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 5.2). Podávání brivaracetamu se nedoporučuje u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin, kteří jsou léčeni dialýzou, vzhledem k nedostatku údajů.  
Na základě údajů zjištěných u dospělých není u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky.

##### *Porucha funkce jater*

Expozice vůči brivaracetamu byla zvýšená u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater. U dospělých má být zvážena počáteční dávka 50 mg/den. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je doporučena počáteční dávka 50 mg/den. Ve všech fázích poruchy funkce jater se doporučuje maximální denní dávka 150 mg podávaná ve 2 rozdělených dávkách (viz body 4.4 a 5.2). U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena počáteční dávka 1 mg/kg/den. Maximální dávka nemá překročit 3 mg/kg/den. U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

##### Děti ve věku do 4 let

Bezpečnost a účinnost brivaracetamu u dětí ve věku do 4 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1, a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Perorální roztok brivaracetamu lze před spolknutím naředit vodou nebo džusem a může se užívat současně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Perorální roztok brivaracetamu lze podávat nazogastrickou nebo gastrostomickou sondou.

Briviacet perorální roztok je dodáván s 5ml a 10ml perorální dávkovací stříkačkou s adaptérem.

*Perorální dávkovací stříkačka (o objemu 5 ml se stupnicí po 0,1 ml) s adaptérem doporučená k použití u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 20 kg nebo u pacientů, kteří potřebují maximální dávku 50 mg (5 ml) brivaracetamu na jedno podání.*

U pacientů s tělesnou hmotností menší než 20 kg je nutné použít 5ml perorální stříkačku, aby bylo zajištěno přesné dávkování, protože perorální injekční stříkačka o objemu 10 ml neumožňuje přesné měření objemů  $< 1$  ml.

Jedna plná 5ml perorální dávkovací stříkačka odpovídá 50 mg brivaracetamu. Minimální extrahovatelný objem je 0,25 ml, což je 2,5 mg brivaracetamu. Od odměrné značky 0,1 ml odpovídá každý díl stupnice 0,1 ml, což je 1 mg brivaracetamu. Dále jsou od objemu 0,25 ml až do 5 ml zobrazeny další značky stupnice označující dílky 0,25 ml a 0,75 ml.

*Perorální dávkovací stříkačka (o objemu 10 ml se stupnicí po 0,25 ml) s adaptérem doporučená k použití u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg nebo u pacientů, kteří potřebují dávku mezi 50 mg a 100 mg (5 ml až 10 ml) brivaracetamu na jedno podání.*

Jedna plná 10ml perorální dávkovací stříkačka odpovídá 100 mg brivaracetamu. Minimální

extrahovatelný objem je 1 ml, což je 10 mg brivaracetamu. Od odměrné značky 1 ml odpovídá každý díl stupnice 0,25 ml, což je 2,5 mg brivaracetamu.

Návod k použití je uveden v příbalové informaci.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sebevražedné myšlenky a chování

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny v několika indikacích u pacientů léčených antiepileptiky, včetně brivaracetamu. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku není znám a u brivaracetamu dostupné údaje nevylučují zvýšené riziko.

Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ a chování a zvažena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu příznaků sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc. Viz také bod 4.8, pediatrické údaje.

#### Porucha funkce jater

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientů s již existující poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

#### Pomocné látky

##### *Obsah sodíku*

Brivaracetam perorální roztok obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

##### *Intolerance fruktózy*

Tento léčivý přípravek obsahuje 239,8 mg sorbitolu (E 420) v jednom ml. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

##### *Pomocné látky, které mohou způsobit intoleranci*

Perorální roztok obsahuje methylparaben (E 218), který může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Brivaracetam perorální roztok obsahuje propylenglykol (E 1520).

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

#### Farmakodynamické interakce

##### *Současná léčba s levetiracetamem*

V klinických studiích (ačkoli počet je velmi omezený) nebyl pozorován žádný přínos brivaracetamu versus placebo u pacientů současně užívajících levetiracetam. Nebyly doloženy žádné další údaje ohledně bezpečnosti a snášenlivosti (viz bod 5.1).

##### *Interakce s alkoholem*

Ve studii farmakokinetických a farmakodynamických interakcí mezi brivaracetamem v jednorázové dávce 200 mg a ethanolem v kontinuální infuzi 0,6 g/l u zdravých subjektů nenastala žádná farmakokinetická interakce, ale brivaracetam přibližně zdvojnásobil účinky alkoholu na

psychomotorické funkce, pozornost a paměť. Podávání brivaracetamu s alkoholem se neporučuje.

### Farmakokinetické interakce

#### *Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku brivaracetamu*

*In vitro* údaje naznačují, že brivaracetam má nízký interakční potenciál. Hlavní metabolickou cestou brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolýza. Druhá cesta zahrnuje hydroxylaci, která je zprostředkována CYP2C19 (viz bod 5.2).

Plazmatické koncentrace brivaracetamu se mohou zvýšit, je-li současně podáván se silnými inhibitory CYP2C19 (jako flukonazol, fluvoxamin), ale riziko klinicky významné interakce zprostředkované CYP2C19 je považováno za nízké.

#### *Rifampicin*

U zdravých dobrovolníků současné podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu pod křivkou plazmatických koncentrací brivaracetamu (AUC) o 45 %. Předepisující lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u kterých se zahájí nebo ukončí léčba rifampicinem.

#### *Antiepileptika se silnou indukcí enzymů*

Plazmatické koncentrace brivaracetamu klesají při současném podávání s antiepileptiky silně indukující enzymy (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), ale není nutná žádná úprava dávky (viz tabulka 1).

#### *Jiné induktory enzymů*

Očekává se, že jiné silné induktory enzymů (jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou také snížit systémovou expozici brivaracetamu. Proto zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou má být provedeno s opatrností.

#### *Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky*

Brivaracetam podávaný v dávkách 50 mg nebo 150 mg/den neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizován CYP3A4). Riziko klinicky relevantních CYP3A4 interakcí je považováno za nízké.

Studie *in vitro* prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoform CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C19 (např. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Při zkoušení *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žádná CYP3A4 indukce nebyla nalezena *in vivo* (viz midazolam výše). CYP2B6 indukce nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2B6 (např. efavirenz). *In vitro* interakční studie k určení potenciálních inhibičních účinků na transportéry vedly k závěru, že nedochází k žádným klinicky významným účinkům s výjimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42x vyšší, než je  $C_{max}$  při nejvyšší klinické dávce. Brivaracetam v dávce 200 mg/den může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3.

### Antiepileptika

Potenciální interakce mezi brivaracetamem (50 mg/den až 200 mg/den) a jinými antiepileptiky byly zkoumány v souhrnné analýze plazmatických lékových koncentrací ze všech studií fáze 2-3 a v populační farmakokinetické analýze v placebem kontrolovaných studiích fáze 2-3 a ve vyhrazených studiích lékových interakcí (pro následující antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a topiramát). Účinek vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako “↑” a snížení jako “↓” plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu času jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „ $C_{max}$ “).



Tabulka 1: Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky

Současně podávané antiepiletikum	Vliv antiepiletika na koncentraci brivaracetamu v plazmě	Vliv brivaracetamu na koncentraci antiepiletika v plazmě
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C <sub>max</sub> 13 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	karbamazepin - žádný epoxid karbamazepinu ↑ (viz níže) není nutná žádná úprava dávky
Klobazam	žádné údaje	žádný
Klonazepam	žádné údaje	žádný
Lacosamid	žádné údaje	žádný
Lamotrigin	žádný	žádný
Levetiracetam	žádný	žádný
Oxkarbazepin	žádný	žádný (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný
Fenytoin	AUC 21 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Pregabalin	žádné údaje	žádný
Topiramát	žádný	žádný
Kyselina valproová	žádný	žádný
*Zonisamid	žádné údaje	žádný

<sup>a</sup> na základě studie týkající se podávání supratherapeutické dávky brivaracetamu 400 mg/den

### Karbamazepin

Brivaracetam je středně účinný reverzibilní inhibitor epoxidové hydrolázy vyvolávající zvýšenou koncentraci epoxidu karbamazepinu, aktivního metabolitu karbamazepinu. V kontrolovaných studiích vzrostla plazmatická koncentrace epoxidu karbamazepinu v průměru o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou při dávkách brivaracetamu odpovídajících 50 mg/den, 100 mg/den, resp. 200 mg/den. Nebyla pozorována žádná bezpečnostní rizika. Nebyl žádný aditivní účinek brivaracetamu a valproátu na AUC u epoxidu karbamazepinu.

### Perorální kontraceptiva

Současné podávání brivaracetamu (100 mg/den) spolu s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovlivňovalo farmakokinetiku žádné látky. Když byl brivaracetam současně podáván v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) současně s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bylo pozorováno snížení AUC estrogenu o 27 % a snížení AUC progestinu o 23 %, a to bez dopadu na potlačení ovulace. Obecně nenastala žádná změna v profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Lékaři by měli prodiskutovat plánované rodičovství a antikoncepci se ženami ve fertilním věku, které užívají brivaracetam (viz Těhotenství).

Jestliže se žena rozhodne otěhotnět, užívání brivaracetamu by mělo být opět přehodnoceno.

### Těhotenství

#### Riziko spojené s epilepsií a s antiepileptiky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že mezi potomky léčených žen s epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší, než je přibližně 3% výskyt malformací v běžné populaci. V léčené populaci byl pozorován nárůst malformací při polyterapii, ale rozsah, za který odpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Prerušování antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

### *Riziko spojené s brivaracetamem*

K dispozici je omezené množství údajů o použití brivaracetamu u těhotných žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o placentárním transferu u člověka, ale brivaracetam rychle prochází placentou u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní potenciál brivaracetamu (viz bod 5.3).

Brivaracetam byl užíván v klinických studiích jako přídatná terapie a když byl užíván společně s karbamazepinem, vedl v závislosti na dávce k nárůstu koncentrace aktivního metabolitu, epoxidu karbamazepinu (viz bod 4.5). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

Z preventivních důvodů se brivaracetam nemá užívat během těhotenství, pokud to není klinicky nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jasně převáží potenciální riziko pro plod).

### Kojení

Není známo, zda se u člověka brivaracetam vylučuje do mateřského mléka. Studie u potkanů vylučování brivaracetamu do mateřského mléka prokázaly (viz bod 5.3). Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání brivaracetamu, přičemž je třeba zhodnotit přínos léku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a epoxidu karbamazepinu by se mohlo vylučování množství epoxidu karbamazepinu do mateřského mléka zvýšit. Není k dispozici dostatek údajů k určení klinického významu.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl při léčbě brivaracetamem pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Brivaracetam má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci, závrať nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem (CNS). Pacientům je nutno doporučit neřídit vozidlo a neobsluhovat jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se neseznámí s účinky brivaracetamu na vykonávání těchto aktivit.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (>10 %) při léčbě brivaracetamem byly somnolence (14,3 %) a závrať (11,0 %). Byly obvykle mírné až střední intenzity. Somnolence a únava (8,2 %) byly hlášeny ve vyšší míře při zvyšující se dávce.

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientů randomizovaných k užívání brivaracetamu v příslušné dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a 1,7 % pro pacienty randomizované k užívání placeba. Nežádoucím účinkem, který vedl nejčastěji k ukončení léčby brivaracetamem, byly závrať (0,8 %) a konvulze (0,8 %).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě přehledu bezpečnostní databáze ze tří placebem kontrolovaných studií s pevnou dávkou u subjektů  $\geq 16$  let, uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky z klinických studií</b>
<b>Infekce a infestace</b>	časté	chřipka
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	méně časté	neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	méně časté	hypersenzitivní reakce typu I
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	časté	snížená chuť k jídlu
<b>Psychiatrické poruchy</b>	časté	deprese, anxieta, insomnie, iritabilita
	méně časté	sebevražedné představy, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
<b>Poruchy nervového systému</b>	velmi časté	závrať, somnolence
	časté	konvulze, vertigo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	časté	infekce horních cest dýchacích, kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	časté	nauzea, zvracení, zácpa
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	časté	únava

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0 % (0/459) pacientů s placebem. Čtyři z těchto subjektů měly snížený počet neutrofilů ve výchozím stavu a po zahájení léčby brivaracetamem došlo k dalšímu snížení počtu neutrofilů. Žádný z těchto 6 případů neutropenie nebyl závažný, nevyžadoval speciální léčbu ani nevedl k ukončení léčby brivaracetamem a žádný neměl přidružené infekce.

Sebevražedné představy byly hlášeny u 0,3 % (3/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0,7 % (3/459) pacientů s placebem. V krátkodobých klinických studiích brivaracetamu u pacientů s epilepsií nedošlo k žádnému případu dokonané sebevraždy a sebevražedného pokusu, nicméně oboje bylo hlášeno v otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

V průběhu klinického vývoje byly hlášeny reakce podobné časným hypersenzitivním reakcím typu I u malého počtu pacientů s brivaracetamem (9/3022).

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V otevřených, nekontrolovaných, dlouhodobých studiích byly sebevražedné představy hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů (častěji u dospívajících) v porovnání s 2,4 % případů u dospělých a poruchy chování byly hlášeny u 24,8 % pediatrických pacientů v porovnání s 15,1 % u dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně intenzivní, nebyla závažná a nevedla k vysazení hodnoceného léku. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

Jsou k dispozici omezené bezpečnostní údaje z otevřených studií u dětí ve věku od 1 měsíce do < 4 let. Omezené údaje jsou k dispozici ohledně neurologického vývoje u dětí ve věku < 4 roky. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

#### Starší pacienti

Ze 130 starších subjektů zahrnutých do fáze 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsií) bylo 100 ve věku 65-74 let a 30 ve věku 75-84 let. Bezpečnostní profil u starších pacientů se zdá být podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších dospělých pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Je k dispozici omezená klinická zkušenost s předávkováním brivaracetamem u člověka. U zdravých subjektů, které užily jednotlivou dávku 1400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať.

#### Léčba předávkování

Není k dispozici žádné specifické antidotum pro předávkování brivaracetamem. Léčba předávkování zahrnuje obecná podpůrná opatření. Protože se močí vylučuje méně než 10 % brivaracetamu, neočekává se, že hemodialýza významně zvýší clearance brivaracetamu (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX23

#### Mechanismus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokou a selektivní afinitu k 2A proteinu synaptických vezikul (SV2A), transmembránový glykoprotein byl nalezen na presynaptické úrovni v neuronech a v endokrinních buňkách. Ačkoli přesnou roli tohoto proteinu je ještě nutno objasnit, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů. Má se za to, že vazba na SV2A představuje primární mechanismus antikonvulzivní aktivity brivaracetamu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu při přídatné terapii parciálních záchvatů (partial onset seizures-POS) byla stanovena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných multicentrických studiích s pevnou dávkou u subjektů ve věku 16 let a starších. Denní dávka brivaracetamu se v těchto studiích pohybovala v rozsahu 5 až 200 mg/den. Všechny studie začínaly základní periodou trvající 8 týdnů, následovanou 12 týdnů trvající léčebnou periodou bez titrace ve smyslu zvyšování dávky. 1558 pacientů dostávalo lék ze studie, z toho 1099 dostávalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do studie vyžadovala, aby měli pacienti nekontrolované parciální záchvaty navzdory léčbě buď 1, nebo 2 současně podávanými antiepileptiky. Bylo požadováno, aby pacienti prodělali přinejmenším 8 parciálních záchvatů během základní periody. Primárními cílovými parametry u studie fáze 3 bylo procento snížení frekvence POS oproti placebo a poměr respondérů s dosaženou 50% odpovědí založený na 50% snížení frekvence POS od výchozího stavu.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky na začátku studie byly karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoin (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián výchozí frekvence záchvatů napříč 3 studiemi byl 9 záchvatů během 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2. Celkově byl brivaracetam účinný při přídatné terapii parciálních záchvatů u pacientů ve věku 16 let a starších v dávce mezi 50 mg/den a 200 mg/den.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů během 28 dní

Studie	Placebo	Brivaracetam		
		* statisticky signifikantní (hodnota p)		
		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
<b>Studie N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n = 96	n = 101		
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studie N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studie N01358</b>				
	n = 259	n = 99	n = 252	n = 249
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizovaní pacienti, kteří dostali nejméně 1 dávku léčiva ve studii

~ dávka nebyla studována

\* statisticky významné

<sup>(1)</sup> Přibližně 20 % pacientů dostávalo současně levetiracetam

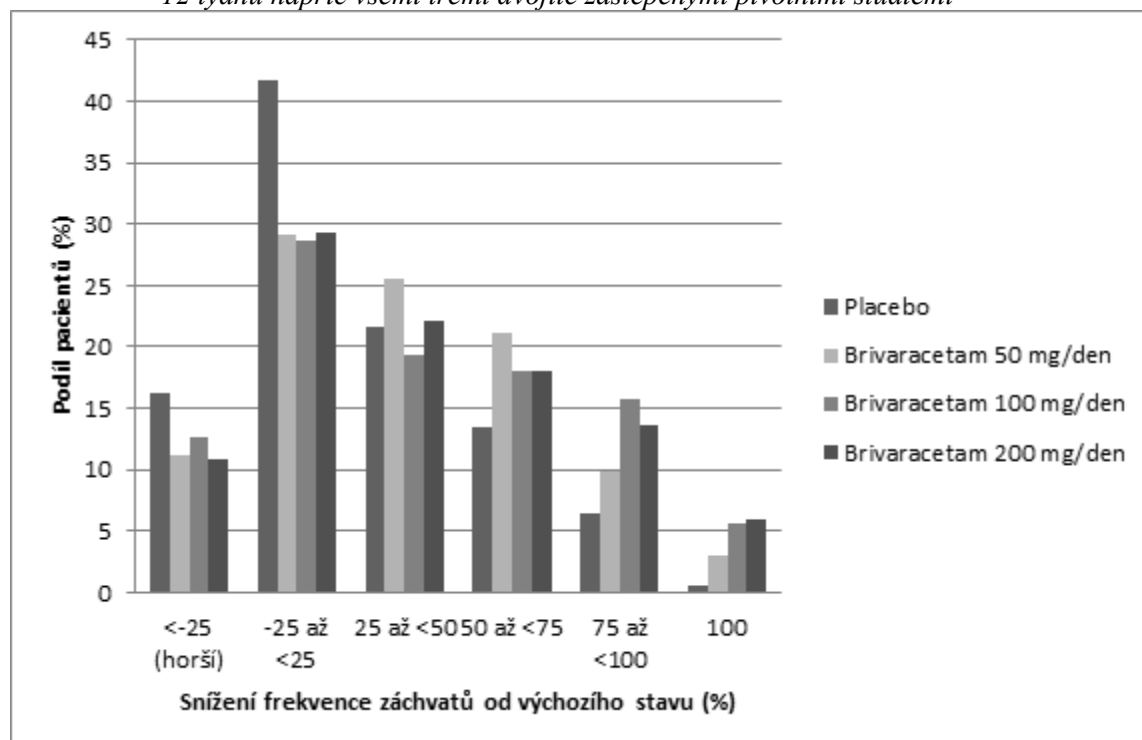
<sup>(2)</sup> Primární výsledek pro N01252 nedosáhl statistické významnosti na základě sekvenčního zkoušení.

Dávka 100 mg/den byla nominálně významná.

V klinických studiích bylo vyšší snížení frekvence záchvatů oproti placebo při dávce 100 mg/den než při dávce 50 mg/den. Na rozdíl od na dávce závislého zvýšení výskytu somnolence a únavy měl brivaracetam v dávce 50 mg/den a 100 mg/den podobný bezpečnostní profil včetně nežádoucích účinků se vztahem k CNS a při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procento pacientů (s výjimkou pacientů současně užívajících levetiracetam) podle kategorie snížení frekvence POS během 28 dní od výchozího stavu ve všech 3 studiích. Pacienti s více než 25% zvýšením parciálních záchvatů jsou uvedeni zcela nalevo jako „horší“. Pacienti se zlepšením procentuálního snížení frekvence POS od výchozího stavu jsou uvedeni ve 4 kategoriích napravo. Procento pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatu bylo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pro placebo, 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den (v tomto pořadí).

Obrázek 1: Podíl pacientů s brivaracetamem a placebem podle kategorie odpovědi záchvatů po dobu 12 týdnů napříč všemi třemi dvojitě zaslepenými pivotními studii



V souhrnné analýze tří pivotních studií nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů, 50% responder rate) v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den, když je brivaracetam zkombinován s antiepileptiky vyvolávajícími nebo nevyvolávajícími indukci enzymů.

V klinických studiích dosáhlo stavu bez záchvatů 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientů s brivaracetamem v dávkách odpovídající 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a to během léčebné periody v trvání 12 týdnů ve srovnání s 0,5 % (2/418) pacientů s placebem.

Zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů od začátku léčby za 28 dní bylo pozorováno u pacientů s typem záchvatů IC (sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty) ve výchozím stavu léčených brivaracetamem, 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientů s brivaracetamem v odpovídající dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den ve srovnání s placebem 33,3 % (n=115).

Účinnost brivaracetamu v monoterapii nebyla ještě stanovena. Použití brivaracetamu v monoterapii se nedoporučuje.

#### Léčba levetiracetamem

Ve 2 randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byl levetiracetam podáván jako současně podávané antiepileptikum asi u 20 % pacientů. Ačkoli je počet subjektů limitován, nebyl u pacientů, kteří současně užívali levetiracetam, pozorován žádný přínos brivaracetamu oproti placebu, který by reflektoval kompetici na vazebném místě SV2A. Nebyly zjištěny žádné další okolnosti týkající se bezpečnosti a snášenlivosti.

Ve třetí studii předem specifikovaná analýza prokázala účinnost vůči placebu pro dávky 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů předtím užívajících levetiracetam. Nižší účinnost pozorovaná u těchto pacientů ve srovnání s pacienty neužívajícími levetiracetam byla pravděpodobně důsledkem vyššího počtu použitých předchozích antiepileptik a vyšší výchozí hodnoty frekvence záchvatů.

#### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Tři pivotní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie zahrnovaly 38 starších pacientů ve věku mezi 65 a 80 roky. Třebaže jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s účinností u mladších

subjektů.

#### *Otevřené prodloužené studie*

Napříč všemi studiemi bylo zahrnuto do dlouhodobých otevřených prodloužených studií 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizované studie. Od vstupu do randomizovaných studií bylo 5,3 % subjektů s brivaracetamem po dobu 6 měsíců (n=1500) bez záchvatů ve srovnání s 4,6 % a 3,7 % u subjektů exponovaných po dobu odpovídající 12 měsíců (n=1188), resp. 24 měsíců (n=847). Nicméně protože vysoký podíl subjektů (26 %) ukončil léčbu v otevřených studiích kvůli nedostatečné účinnosti, mohlo dojít ke zkreslení (selekční bias), protože subjekty, které zůstaly ve studii, reagovaly lépe než ty, které předčasně ukončily.

U pacientů, kteří byli sledováni v otevřených prodloužených studiích po dobu až 8 let, byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebem kontrolovaných studiích.

#### Pediatrická populace

U dětí ve věku 4 let a starších mají parciální záchvaty podobný klinický projev jako u dospívajících a dospělých. Zkušenosti s antiepileptiky naznačují, že výsledky studií účinnosti prováděných u dospělých mohou být extrapolovány na děti směrem dolů až na věk 4 let, pokud byly stanoveny úpravy pediatrických dávek a byla prokázána bezpečnost (viz body 5.2 a 4.8). Dávky u pacientů ve věku od 4 let byly definovány úpravami dávky podle tělesné hmotnosti, které byly stanoveny tak, aby byly dosaženy podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých, kteří užívají účinné dávky (bod 5.2).

Dlouhodobá, nekontrolovaná, otevřená studie hodnotící bezpečnost zahrnovala děti (od 4 let do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po dokončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), a děti zařazené přímo do studie hodnotící bezpečnost. Děti, které byly zařazené přímo, dostávaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti se dávka zvýšila až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě nedostalo vyšší dávku než 200 mg/den. U dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší byla počáteční dávka brivaracetamu 50 mg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvýšena až na maximální dávku 200 mg/den s týdenním zvýšením dávky o 50 mg/den.

Ze sdružených údajů z otevřených studií hodnotících bezpečnost a farmakokinetiku dostalo 149 dětí s parciálními záchvaty v přídatné terapii brivaracetam, z nichž 116 bylo léčeno po dobu  $\geq 6$  měsíců, 107 po dobu  $\geq 12$  měsíců, 58 po dobu  $\geq 24$  měsíců a 28 po dobu  $\geq 36$  měsíců.

Účinnost a snášenlivost brivaracetamu nebyla u pediatrických pacientů ve věku do 4 let stanovena (viz bod 4.2). Brivaracetam byl hodnocen u těchto pacientů v krátkodobé otevřené farmakokinetické studii a probíhající otevřené prodloužené studii u 16 subjektů ve věku od 1 měsíce do  $< 4$  let (viz bod 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s brivaracetamem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s epilepsií s parciálními záchvaty (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Brivaracetam potahované tablety, perorální roztok a roztok pro intravenózní injekci vykazují identickou AUC, zatímco maximální plazmatická koncentrace je mírně vyšší po intravenózním podání. Brivaracetam vykazuje lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuální variabilitou a dále úplnou absorpci, nízkou vazbu na proteiny, renální exkreci po rozsáhlé biotransformaci a farmakologicky inaktivní metabolity.

#### Absorpce

Brivaracetam je rychle a úplně absorbován po perorálním podání a absolutní biologická dostupnost je přibližně 100 %. Medián  $t_{max}$  pro tablety užití bez jídla je 1 hodina (rozsah  $t_{max}$  je 0,25 až 3 h).

Současné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuků zpomalilo rychlost absorpce (medián  $t_{max}$  3 h) a snížilo maximální plazmatickou koncentraci (37% pokles) brivaracetamu, přičemž rozsah absorpce zůstal nezměněn.

#### Distribuce

Brivaracetam se slabě váže ( $\leq 20\%$ ) na plazmatické proteiny. Distribuční objem je 0,5 l/kg, což je hodnota blízká celkovému množství tělesné vody.

Buněčné membrány jsou pro brivaracetam vysoce permeabilní z důvodu jeho lipofilie (log P).

#### Biotransformace

Brivaracetam je primárně metabolizován hydrolýzou své amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60% eliminace) a sekundárně hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (přibližně 30 % eliminace). Hydrolýza amidové části vedoucí ke vzniku metabolitu povahy karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována jaterní a mimojaterní amidázou. *In vitro* je hydroxylace brivaracetamu zprostředkována v první řadě CYP2C19. Oba metabolity jsou dále metabolizovány za vzniku běžné hydroxylované kyseliny vznikající převážně hydroxylací postranního propylového řetězce metabolitu karboxylové kyseliny (zprostředkována hlavně CYP2C9). *In vivo* u člověka s neúčinnou mutací CYP2C19 se tvorba hydroxymetabolitu snižuje 10x, zatímco samotný brivaracetam se zvyšuje o 22 % nebo 42 % u jedinců s jednou nebo s oběma mutovanými alelami. Tři metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

#### Eliminace

Brivaracetam je eliminován primárně metabolizací a vylučováním močí. Více než 95 % dávky včetně metabolitů se vylučuje do moči během 72 hodin po požití. Méně než 1 % dávky se vylučuje stolicí a méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje beze změny močí. Terminální plazmatický poločas ( $t_{1/2}$ ) je přibližně 9 hodin. Celková plazmatická clearance byla u pacientů odhadnuta na 3,6 l/hod.

#### Linearita

Farmakokinetika je úměrná dávce od 10 do nejméně 600 mg.

#### Interakce s léčivými přípravky

Brivaracetam je eliminován více cestami, včetně vylučování ledvinami, na CYP nezávislou hydrolýzou a CYP zprostředkovanou oxidací. *In vitro* brivaracetam není u člověka substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), proteinů vícečetné lékové rezistence (MRP – multidrug rezistence proteins) 1 a 2 a pravděpodobně ani polypeptidového transportéru organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázaly, že metabolismus brivaracetamu by neměl být významně ovlivněn žádným CYP inhibítorem (např. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 a 3A4).

Brivaracetam *in vitro* nebyl inhibítorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ani transportéru P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A2.

#### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Ve studii u starších pacientů (ve věku 65 až 79 let; s clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří užívali brivaracetam v dávce 400 mg/den s podáváním 2x denně, byl plazmatický poločas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny ve věku 65 až 75 let a 9,3 hodiny u skupiny >75 let. Plazmatická clearance rovnovážného stavu brivaracetamu byla podobná (0,76 ml/min/kg) jako u mladých zdravých mužů (0,83 ml/min/kg) (viz bod 4.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Studie u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu byla středně zvýšená (+21 %) v poměru ke zdravým subjektům zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byly zvýšeny 3x, 4x, a 21x (v uvedeném pořadí). Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla



snížena 10x. Metabolit hydroxykyseliny v neklinických studiích nevyvolal žádné obavy ze strany bezpečnosti. Brivaracetam nebyl studován u pacientů léčených hemodialýzou (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetická studie u subjektů s cirhózou jater (Child-Pugh třídy A, B, a C) ukázala podobná zvýšení expozice vůči brivaracetamu bez ohledu na závažnost onemocnění (50 %, 57 % a 59 %) v poměru k odpovídajícím zdravým subjektům (viz bod 4.2).

#### *Tělesná hmotnost*

Byl odhadnut 40% pokles plazmatické koncentrace ustáleného stavu v rozsahu tělesné hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však není považováno za klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice brivaracetamu.

#### *Pohlaví*

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice brivaracetamu mezi pohlavími.

#### *Rasa*

Farmakokinetika brivaracetamu nebyla významně ovlivněna rasou (kavkazská, asijská) při populačním farmakokinetickém modelování u pacientů s epilepsií. Počet pacientů s jiným etnickým pozadím byl omezený.

#### Farmakokinetické/ farmakodynamické vztahy

EC<sub>50</sub> (plazmatická koncentrace brivaracetamu odpovídající 50 % maximálního účinku) byla odhadnuta na 0,57 mg/l. Tato plazmatická koncentrace je mírně nad mediánem expozice po podávání brivaracetamu v dávkách 50 mg/den. Další snížení frekvence záchvatů se dostavuje při zvýšení dávky na 100 mg/den a dosahuje plató při dávce 200 mg/den.

#### Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii s třítydenním obdobím hodnocení a týdenní fixní třístupňovou titrací ve smyslu zvyšování dávky s použitím perorálního roztoku brivaracetamu bylo hodnoceno 99 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 16 let. Brivaracetam byl podáván v týdenních zvyšujících se dávkách přibližně 1 mg/kg/den, 2 mg/kg/den a 4 mg/kg/den. Všechny dávky byly upraveny podle tělesné hmotnosti a nepřekročily maximální dávku 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Po ukončení období hodnocení mohly být subjekty způsobilé pro vstup do dlouhodobého následného sledování, kde pokračovaly se svou poslední podávanou dávkou (viz bod 4.8). Bylo prokázáno, že plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce ve všech věkových skupinách. Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že dávka 2,0 mg/kg dvakrát denně vede ke stejné průměrné plazmatické koncentraci ustáleného stavu jako u dospělých užívajících 100 mg dvakrát denně. Odhadovaná plazmatická clearance byla 1,61 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 2,18 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 3,19 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých pacientů (s tělesnou hmotností 70 kg) odhadnuta na 3,58 l/h. V současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve farmakologických studiích bezpečnosti měly převládající účinky souvislost s CNS (zejména přechodná deprese CNS a snížení spontánní lokomoční aktivity) a byly pozorovány při násobcích (vyšších než 50x) farmakologicky aktivní dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Učení a funkce paměti nebyly neovlivněny.

Nálezy nepozorované v klinických studiích, ale pozorované v toxikologických studiích s opakovaným podáváním u psů v podobné expozici ke klinické plazmatické AUC, byly hepatotoxické účinky (zejména porfyrie). Toxikologické údaje shromážděné o brivaracetamu a o strukturálně příbuzných sloučeninách ale ukazují, že jaterní změny se u psů vyvinuly působením mechanismů, které nejsou pro člověka relevantní. Žádné nežádoucí změny jater nebyly pozorovány u potkanů a opic při

dlouhodobém podávání brivaracetamu s expozicí jasně převyšující AUC expozici 5 až 42x. CNS příznaky u opic (pády, ztráta rovnováhy, těžkopádné pohyby) se vyskytly u 64násobků klinické  $C_{max}$ . Tyto účinky byly méně patrné v průběhu času.

Studie genotoxicity neodhalily žádnou mutagenní nebo klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity neprokázaly žádný onkogenní potenciál u potkanů, zatímco zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů u myších samic je považován za důsledek negenotoxického fenoménu, známého u hlodavců, jehož mechanismus účinku se vztahuje k indukci jaterních enzymů, podobnou jako po fenobarbitalu.

Brivaracetam neovlivnil fertilitu samic ani samců, neprokázal se žádný teratogenní potenciál u potkanů nebo králíků. Embryotoxicita byla pozorována u králíků při dávce brivaracetamu toxické pro matky s expozicí 8x vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce. U potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno přestupuje transplacentárně a je vylučován do mateřského mléka u kojících samic potkanů v koncentracích podobným plazmatickým koncentracím u matek.

Brivaracetam u potkanů neprokázal žádný potenciál k závislosti.

#### Studie u juvenilních zvířat

U nedospělých potkanů expoziční hladiny 6-15násobné klinické AUC expozice brivaracetamu při maximální doporučené dávce vyvolávaly vývojové nežádoucí účinky (např. mortalitu, klinické projevy, snížení tělesné hmotnosti a pokles hmotnosti mozku). Neobjevily se žádné nežádoucí účinky na funkci CNS, ani na neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku. U juvenilních psů byly brivaracetamem indukované změny spojené s 6násobným zvýšením hladin AUC, podobným změnám pozorovaným u dospělých zvířat. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve standardních ukazatelích vývoje nebo maturace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát natrium-citrátu  
kyselina citronová (k úpravě pH)  
methylparaben (E 218)  
sodná sůl karmelózy  
sukralóza  
tekutý krystalizující sorbitol 70% (E 420)  
glycerol 85% (E 422)  
malinové aroma (propylenglykol (E 1520) 90% – 98%)  
čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.  
Po prvním otevření: 5 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

300ml jantarově hnědá skleněná lahvička (třídy III) s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (z polypropylenu) v papírové krabičce s 5ml a 10ml kalibrovanou perorální stříkačkou (polypropylen, polyethylen) a adaptérem na stříkačku (polyethylen).

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek (neředěný i ředěný) nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/15/1073/021

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. ledna 2016

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Briviac 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje brivaracetamum 10 mg.

Jedna 5ml lahvička obsahuje brivaracetamum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 3,8 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze)

Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Briviac je indikován jako přídatná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 4 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Injekční/infuzní roztok brivaracetamu představuje alternativní cestu podání u pacientů, u nichž není perorální podání dočasně možné. Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s intravenózním podáváním brivaracetamu dvakrát denně po dobu delší než 4 dny.

#### *Dospělí*

Léčbu brivaracetamem lze zahájit buď intravenózní nebo perorální aplikací. Pokud se přechází z perorálního na intravenózní podávání nebo naopak, celková denní dávka a frekvence podávání zůstávají stejné.

Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg/den nebo 100 mg/den, potřebná ke snížení počtu záchvatů na základě posouzení lékaře oproti potenciálním nežádoucím účinkům. Dávka se podává ve dvou stejných rozdělených dávkách, jednou ráno a jednou večer. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v dávkovém rozmezí 50 mg/den až 200 mg/den.

#### Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 100 mg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta může být dávka upravena v rozsahu účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

#### *Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg*

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 2 mg/kg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podávána

ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den.

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování u dětí ve věku od 4 let a u dospívajících.

	Děti ( $\geq 4$ roky) a dospívající s tělesnou hmotností $\geq 50$ kg	Děti ( $\geq 4$ roky) a dospívající s tělesnou hmotností $< 50$ kg
	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách
Terapeutické rozmezí dávek	50–200 mg/den	1–4 mg/kg/den
Doporučená počáteční dávka	50 mg/den (nebo 100 mg/den)*	1 mg/kg/den (nebo 2 mg/kg/den)*
Doporučená udržovací dávka	100 mg/den	2 mg/kg/den

\* Na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů.

#### *Opomenutá dávka*

Jestliže pacienti opomenou jednu nebo více dávek, doporučuje se podat jednu dávku, jakmile si vzpomenou, a následující dávku podat v obvyklé době ráno nebo večer. To může zabránit poklesu plazmatické koncentrace brivaracetamu pod účinnou hladinu, a tím znovupropuknutí záchvatů.

#### *Ukončení léčby*

Pokud je nutno podávání brivaracetamu ukončit, doporučuje se postupné snižování o 50 mg/den v týdenním intervalu. Po týdnu léčby dávkou 50 mg/den se doporučuje v posledním týdnu léčby dávka 20 mg/den.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Není nutná žádná úprava dávky u starších pacientů (viz bod 5.2).

Klinická zkušenost u pacientů  $\geq 65$  let je omezená.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 5.2). Podávání brivaracetamu se nedoporučuje u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin, kteří jsou léčeni dialýzou, vzhledem k nedostatku údajů

Na základě údajů zjištěných u dospělých není u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky.

##### *Porucha funkce jater*

Expozice vůči brivaracetamu byla zvýšená u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater.

U dospělých má být zvažena počáteční dávka 50 mg/den. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je doporučena počáteční dávka 50 mg/den. Ve všech fázích poruchy funkce jater se doporučuje maximální denní dávka 150 mg podávaná ve 2 rozdělených dávkách (viz body 4.4 a 5.2).

U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena počáteční dávka 1 mg/kg/den. Maximální dávka nemá překročit 3 mg/kg/den. U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

##### Děti ve věku do 4 let

Bezpečnost a účinnost brivaracetamu u dětí ve věku do 4 let nebyla dosud stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1, a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

- Intravenózní bolus: brivaracetam může být podáván bez ředění jako intravenózní bolus.
- Intravenózní infuze: brivaracetam může být naředěn kompatibilním roztokem k naředění a podáván 15minutovou intravenózní infuzí (viz bod 6.6). Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Podávání brivaracetamu bolusovou injekcí nebo intravenózní infuzí nebylo studováno při akutních stavech, např. status epilepticus, a proto se při takových stavech nedoporučuje.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Sebevražedné myšlenky a chování

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny v několika indikacích u pacientů léčených antiepileptiky, včetně brivaracetamu. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u brivaracetamu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ a chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu příznaků sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc. Viz také bod 4.8, pediatrické údaje.

##### Porucha funkce jater

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientů s již existující poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

##### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 19,1 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Formální studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

##### Farmakodynamické interakce

###### *Současná léčba s levetiracetamem*

V klinických studiích (ačkoli počet je velmi omezený) nebyl pozorován žádný přínos brivaracetamu versus placebo u pacientů současně užívajících levetiracetam. Nebyly doloženy žádné další údaje ohledně bezpečnosti a snášenlivosti (viz bod 5.1).

###### *Interakce s alkoholem*

Ve studii farmakokinetických a farmakodynamických interakcí mezi brivaracetamem v jednorázové dávce 200 mg a ethanolem v kontinuální infuzi 0,6 g/l u zdravých subjektů nenastala žádná farmakokinetická interakce, ale brivaracetam přibližně zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkce, pozornost a paměť. Podávání brivaracetamu s alkoholem se nedoporučuje.

##### Farmakokinetické interakce

###### *Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku brivaracetamu*

*In vitro* údaje naznačují, že brivaracetam má nízký interakční potenciál. Hlavní metabolickou cestou

brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolyza. Druhá cesta zahrnuje hydroxylaci, která je zprostředkována CYP2C19 (viz bod 5.2).

Plazmatické koncentrace brivaracetamu se mohou zvýšit, je-li současně podáván se silnými inhibitory CYP2C19 (jako flukonazol, fluvoxamin), ale riziko klinicky významné interakce zprostředkované CYP2C19 je považováno za nízké.

#### *Rifampicin*

U zdravých dobrovolníků současné podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu pod křivkou plazmatických koncentrací brivaracetamu (AUC) o 45 %. Předepisující lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u kterých se zahajuje nebo ukončuje léčba rifampicinem.

#### *Antiepileptika se silnou indukcí enzymů*

Plazmatické koncentrace brivaracetamu klesají při současném podávání s antiepileptiky silně indukující enzymy (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), ale není nutná žádná úprava dávky (viz tabulka 1).

#### *Jiné induktory enzymů*

Očekává se, že jiné silné induktory enzymů (jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou také snížit systémovou expozici brivaracetamu. Proto zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou má být provedeno s opatrností.

#### *Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky*

Brivaracetam podávaný v dávkách 50 mg nebo 150 mg/den neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizován CYP3A4). Riziko klinicky relevantních CYP3A4 interakcí je považováno za nízké.

Studie *in vitro* prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoform CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C19 (např. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Při zkoušení *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žádná CYP3A4 indukce nebyla nalezena *in vivo* (viz midazolam výše). CYP2B6 indukce nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2B6 (např. efavirenz). *In vitro* interakční studie k určení potenciálních inhibičních účinků na transportéry vedly k závěru, že nedochází k žádným klinicky významným účinkům s výjimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42x vyšší, než je  $C_{max}$  při nejvyšší klinické dávce. Brivaracetam v dávce 200 mg/den může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3.

#### Antiepileptika

Potenciální interakce mezi brivaracetamem (50 mg/den až 200 mg/den) a jinými antiepileptiky byly zkoumány v souhrnné analýze plazmatických lékových koncentrací ze všech studií fáze 2-3 a v populační farmakokinetické analýze v placebem kontrolovaných studiích fáze 2-3 a ve vyhrazených studiích lékových interakcí (pro následující antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a topiramát). Účinek vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako “↑” a snížení jako “↓” plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu času jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „ $C_{max}$ “).

Tabulka 1: Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky

Současně podávané antiepiletikum	Vliv antiepiletika na koncentraci brivaracetamu v plazmě	Vliv brivaracetamu na koncentraci antiepiletika v plazmě
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C <sub>max</sub> 13 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	karbamazepin - žádný epoxid karbamazepinu ↑ (viz níže) není nutná žádná úprava dávky
Klobazam	žádné údaje	žádný
Klonazepam	žádné údaje	žádný
Lacosamid	žádné údaje	žádný
Lamotrigin	žádný	žádný
Levetiracetam	žádný	žádný
Oxkarbazepin	žádný	žádný (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný
Fenytoin	AUC 21 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Pregabalin	žádné údaje	žádný
Topiramát	žádný	žádný
Kyselina valproová	žádný	žádný
Zonisamid	žádné údaje	žádný

<sup>a</sup> na základě studie týkající se podávání supratherapeutické dávky brivaracetamu 400 mg/den

### Karbamazepin

Brivaracetam je středně účinný reverzibilní inhibitor epoxidové hydrolázy vyvolávající zvýšenou koncentraci epoxidu karbamazepinu, aktivního metabolitu karbamazepinu. V kontrolovaných studiích vzrostla plazmatická koncentrace epoxidu karbamazepinu v průměru o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou při dávkách brivaracetamu odpovídajících 50 mg/den, 100 mg/den, resp. 200 mg/den. Nebyla pozorována žádná bezpečnostní rizika. Nebyl žádný aditivní účinek brivaracetamu a valproátu na AUC u epoxidu karbamazepinu.

### Perorální kontraceptiva

Současné podávání brivaracetamu (100 mg/den) spolu s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovlivňovalo farmakokinetiku žádné látky. Když byl brivaracetam současně podáván v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) současně s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bylo pozorováno snížení AUC estrogenu o 27 % a snížení AUC progestinu o 23 %, a to bez dopadu na potlačení ovulace. Obecně nenastala žádná změna v profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Lékaři by měli prodiskutovat plánované rodičovství a antikoncepci se ženami ve fertilním věku, které užívají brivaracetam (viz Těhotenství).

Jestliže se žena rozhodne otěhotnět, užívání brivaracetamu by mělo být opět přehodnoceno.

### Těhotenství

#### Riziko spojené s epilepsií a s antiepileptiky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že mezi potomky léčených žen s epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší, než je přibližně 3% výskyt malformací v běžné populaci. V léčené populaci byl pozorován nárůst malformací při polyterapii, ale rozsah, za který odpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Prerušování antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.



### *Riziko spojené s brivaracetamem*

K dispozici je omezené množství údajů o použití brivaracetamu u těhotných žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o placentárním transferu u člověka, ale brivaracetam rychle prochází placentou u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní potenciál brivaracetamu (viz bod 5.3).

Brivaracetam byl užíván v klinických studiích jako přídatná terapie a když byl užíván společně s karbamazepinem, vedl v závislosti na dávce k nárůstu koncentrace aktivního metabolitu, epoxidu karbamazepinu (viz bod 4.5). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

Z preventivních důvodů se brivaracetam nemá užívat během těhotenství, pokud to není klinicky nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jasně převáží potenciální riziko pro plod).

### Kojení

Není známo, zda se u člověka brivaracetam vylučuje do mateřského mléka. Studie u potkanů vylučování brivaracetamu do mateřského mléka prokázaly (viz bod 5.3). Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání brivaracetamu, přičemž je třeba zhodnotit přínos léku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a epoxidu karbamazepinu by se mohlo vylučování množství epoxidu karbamazepinu do mateřského mléka zvýšit. Není k dispozici dostatek údajů k určení klinického významu.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl při léčbě brivaracetamem pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Brivaracetam má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci, závrať nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem (CNS). Pacientům je nutno doporučit neřídit vozidlo a neobsluhovat jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se neseznámí s účinky brivaracetamu na vykonávání těchto aktivit.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (>10 %) při léčbě brivaracetamem byly somnolence (14,3 %) a závrať (11,0 %). Byly obvykle mírné až střední intenzity. Somnolence a únava (8,2 %) byly hlášeny ve vyšší míře při zvyšující se dávce.

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientů randomizovaných k užívání brivaracetamu v příslušné dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a 1,7 % pro pacienty randomizované k užívání placeba. Nežádoucím účinkem, který vedl nejčastěji k ukončení léčby brivaracetamem, byly závrať (0,8 %) a konvulze (0,8 %).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě přehledu bezpečnostní databáze ze tří placebem kontrolovaných studií s pevnou dávkou u subjektů  $\geq 16$  let, uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky z klinických studií</b>
<b>Infekce a infestace</b>	časté	chřipka
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	méně časté	neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	méně časté	hypersenzitivní reakce typu I
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	časté	snížená chuť k jídlu
<b>Psychiatrické poruchy</b>	časté	deprese, anxiety, insomnie, iritabilita
	méně časté	sebevražedné představy, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
<b>Poruchy nervového systému</b>	velmi časté	závrať, somnolence
	časté	konvulze, vertigo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	časté	infekce horních cest dýchacích, kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	časté	nauzea, zvracení, zácpa
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	časté	únavy

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0 % (0/459) pacientů s placebem. Čtyři z těchto subjektů měly snížený počet neutrofilů ve výchozím stavu a po zahájení léčby brivaracetamem došlo k dalšímu snížení počtu neutrofilů. Žádný z těchto 6 případů neutropenie nebyl závažný, nevyžadoval speciální léčbu ani nevedl k ukončení léčby brivaracetamem a žádný neměl přidružené infekce.

Sebevražedné představy byly hlášeny u 0,3 % (3/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0,7 % (3/459) pacientů s placebem. V krátkodobých klinických studiích brivaracetamu u pacientů s epilepsií nedošlo k žádnému případu dokonané sebevraždy a sebevražedného pokusu, nicméně oboje bylo hlášeno v otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

V průběhu klinického vývoje byly hlášeny reakce podobné časným hypersenzitivním reakcím typu I u malého počtu pacientů s brivaracetamem (9/3022).

Nežádoucí účinky spojené s intravenózním podáním se obecně jeví jako podobné těm, které jsou pozorovány po perorálním podání. Intravenózní podání bylo spojené s bolestí v místě aplikace u 2,8 % pacientů.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V otevřených, nekontrolovaných, dlouhodobých studiích byly sebevražedné představy hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů (častěji u dospívajících) v porovnání s 2,4 % případů u dospělých a poruchy chování byly hlášeny u 24,8 % pediatrických pacientů v porovnání s 15,1 % u dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně intenzivní, nebyla závažná a nevedla k vysazení hodnoceného léku. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

Jsou k dispozici omezené bezpečnostní údaje z otevřených studií u dětí ve věku od 1 měsíce do < 4 let. Omezené údaje jsou k dispozici ohledně neurologického vývoje u dětí ve věku < 4 roky. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

#### Starší pacienti:

Ze 130 starších subjektů zahrnutých do fáze 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsií) bylo 100 ve věku 65-74 let a 30 ve věku 75-84 let. Bezpečnostní profil u starších pacientů se zdá být

podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších dospělých pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Je k dispozici omezená klinická zkušenost s předávkováním brivaracetamem u člověka. U zdravých subjektů, které užily jednotlivou dávku 1400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať.

#### Léčba předávkování

Není k dispozici žádné specifické antidotum pro předávkování brivaracetamem. Léčba předávkování zahrnuje obecná podpurná opatření. Protože se močí vylučuje méně než 10 % brivaracetamu, neočekává se, že hemodialýza významně zvýší clearance brivaracetamu (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX23

#### Mechanismus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokou a selektivní afinitu k 2A proteinu synaptických vezikul (SV2A), transmembránový glykoprotein byl nalezen na presynaptické úrovni v neuronech a v endokrinních buňkách. Ačkoli přesnou roli tohoto proteinu je ještě nutno objasnit, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů. Má se za to, že vazba na SV2A představuje primární mechanismus antikonvulzivní aktivity brivaracetamu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu při přídatné terapii parciálních záchvatů (partial onset seizures-POS) byla stanovena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných multicentrických studiích s pevnou dávkou u subjektů ve věku 16 let a starších. Denní dávka brivaracetamu se v těchto studiích pohybovala v rozsahu 5 až 200 mg/den. Všechny studie začínaly základní periodou trvající 8 týdnů, následovanou 12 týdnů trvající léčebnou periodou bez titrace ve smyslu zvyšování dávky. 1558 pacientů dostávalo lék ze studie, z toho 1099 dostávalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do studie vyžadovala, aby měli pacienti nekontrolované parciální záchvaty navzdory léčbě buď 1, nebo 2 současně podávanými antiepileptiky. Bylo požadováno, aby pacienti prodělali přinejmenším 8 parciálních záchvatů během základní periody. Primárními cílovými parametry u studie fáze 3 bylo procento snížení frekvence POS oproti placebo a poměr respondérů s dosaženou 50% odpovědí založený na 50% snížení frekvence POS od výchozího stavu.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky na začátku studie byly karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoin (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián výchozí frekvence záchvatů napříč 3 studiemi byl 9 záchvatů během 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2. Celkově byl brivaracetam účinný při přídatné terapii parciálních záchvatů u pacientů ve věku 16 let a starších v dávce mezi 50 mg/den a 200 mg/den.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů během 28 dní

Studie	Placebo	Brivaracetam * statisticky signifikantní (hodnota p)		
		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
<b>Studie N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n = 96	n = 101		
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	22,0 (p=0,004)	~	~
<b>Studie N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Procentuální snížení oproti 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
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizovaní pacienti, kteří dostali nejméně 1 dávku léčiva ve studii

~ dávka nebyla studována

\* statisticky významné

<sup>(1)</sup> Přibližně 20 % pacientů dostávalo současně levetiracetam

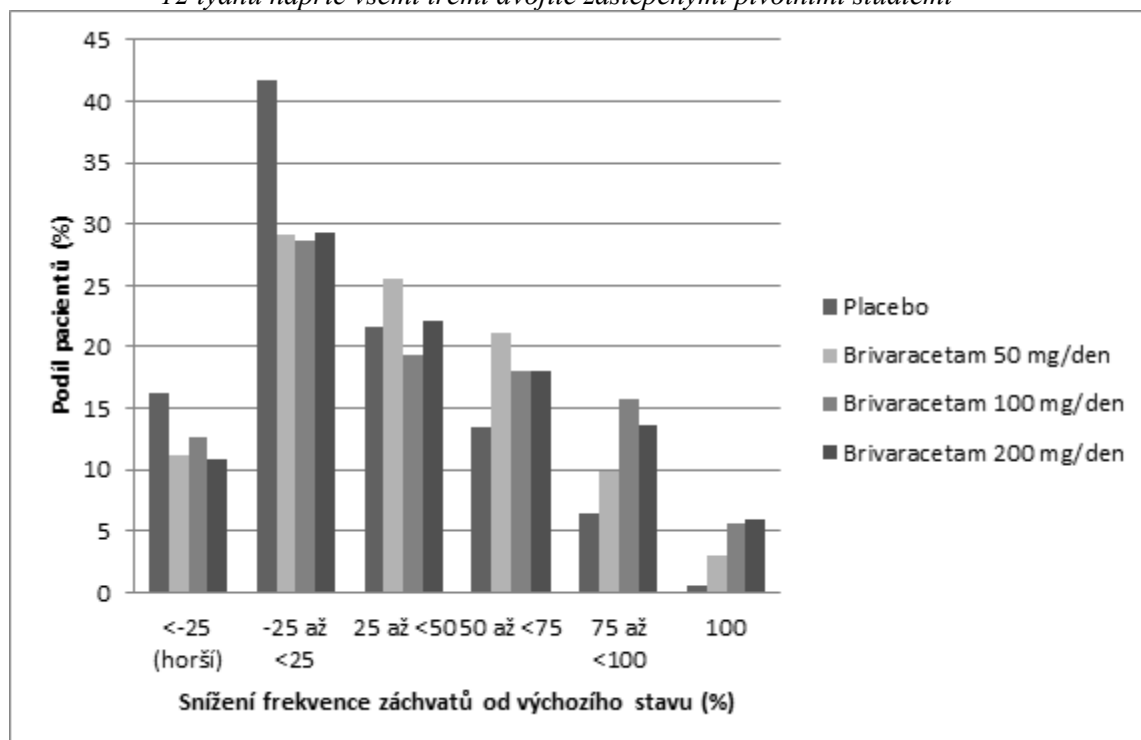
<sup>(2)</sup> Primární výsledek pro N01252 nedosáhl statistické významnosti na základě sekvenčního zkoušení.

Dávka 100 mg/den byla nominálně významná.

V klinických studiích bylo vyšší snížení frekvence záchvatů oproti placebo při dávce 100 mg/den než při dávce 50 mg/den. Na rozdíl od na dávce závislého zvýšení výskytu somnolence a únavy měl brivaracetam v dávce 50 mg/den a 100 mg/den podobný bezpečnostní profil včetně nežádoucích účinků se vztahem k CNS a při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procento pacientů (s výjimkou pacientů současně užívajících levetiracetam) podle kategorie snížení frekvence POS během 28 dní od výchozího stavu ve všech 3 studiích. Pacienti s více než 25% zvýšením parciálních záchvatů jsou uvedeni zcela nalevo jako „horší“. Pacienti se zlepšením procentuálního snížení frekvence POS od výchozího stavu jsou uvedeni ve 4 kategoriích napravo. Procento pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatu bylo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pro placebo, 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den (v tomto pořadí).

Obrázek 1: Podíl pacientů s brivaracetamem a placebem podle kategorie odpovědi záchvatů po dobu 12 týdnů napříč všemi třemi dvojitě zaslepenými pivotními studii



V souhrnné analýze tří pivotních studií nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů, 50% responder rate) v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den, když je brivaracetam zkombinován s antiepileptiky vyvolávajícími nebo nevyvolávajícími indukci enzymů.

V klinických studiích dosáhlo stavu bez záchvatů 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientů s brivaracetamem v dávkách odpovídající 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a to během léčebné periody v trvání 12 týdnů ve srovnání s 0,5 % (2/418) pacientů s placebem.

Zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů od začátku léčby za 28 dní bylo pozorováno u pacientů s typem záchvatů IC (sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty) ve výchozím stavu léčených brivaracetamem, 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientů s brivaracetamem v odpovídající dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den ve srovnání s placebem 33,3 % (n=115).

Účinnost brivaracetamu v monoterapii nebyla ještě stanovena. V monoterapii se použití brivaracetamu nedoporučuje.

#### Léčba levetiracetamem

Ve 2 randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byl levetiracetam podáván jako současně podávané antiepileptikum asi u 20 % pacientů. Ačkoli je počet subjektů limitován, nebyl u pacientů, kteří současně užívali levetiracetam, pozorován žádný přínos brivaracetamu oproti placebu, který by reflektoval kompetici na vazebném místě SV2A. Nebyly zjištěny žádné další okolnosti týkající se bezpečnosti a snášenlivosti.

Ve třetí studii předem specifikovaná analýza prokázala účinnost vůči placebu pro dávky 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů předtím užívajících levetiracetam. Nižší účinnost pozorovaná u těchto pacientů ve srovnání s pacienty neužívajícími levetiracetam byla pravděpodobně důsledkem vyššího počtu použitých předchozích antiepileptik a vyšší výchozí hodnoty frekvence záchvatů.

#### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Tři pivotní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie zahrnovaly 38 starších pacientů ve věku mezi 65 a 80 roky. Třebaže jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s účinností u mladších

subjektů.

#### *Otevřené prodloužené studie*

Napříč všemi studiemi bylo zahrnuto do dlouhodobých otevřených prodloužených studií 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizované studie. Od vstupu do randomizovaných studií bylo 5,3 % subjektů s brivaracetamem po dobu 6 měsíců (n=1500) bez záchvatů ve srovnání s 4,6 % a 3,7 % u subjektů exponovaných po dobu odpovídající 12 měsíců (n=1188), resp. 24 měsíců (n=847).

Nicméně protože vysoký podíl subjektů (26 %) přerušil léčbu v otevřených studiích kvůli nedostatečné účinnosti, mohlo dojít ke zkreslení (selekční bias), protože subjekty, které zůstaly ve studii, reagovaly lépe než ty, které předčasně ukončily.

U pacientů, kteří byli sledováni v otevřených prodloužených studiích po dobu až 8 let, byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebem kontrolovaných studiích.

#### Pediatrická populace

U dětí ve věku 4 let a starších mají parciální záchvaty podobný klinický projev jako u dospívajících a dospělých. Zkušenosti s antiepileptiky naznačují, že výsledky studií účinnosti prováděných u dospělých mohou být extrapolovány na děti směrem dolů až na věk 4 let, pokud byly stanoveny úpravy pediatrických dávek a byla prokázána bezpečnost (viz body 5.2 a 4.8). Dávky u pacientů ve věku od 4 let byly definovány úpravami dávky podle tělesné hmotnosti, které byly stanoveny tak, aby byly dosaženy podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých, kteří užívají účinné dávky (bod 5.2).

Dlouhodobá, nekontrolovaná, otevřená studie hodnotící bezpečnost zahrnovala děti (od 4 let do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po dokončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), a děti zařazené přímo do studie hodnotící bezpečnost. Děti, které byly zařazené přímo, dostávaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti se dávka zvýšila až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě nedostalo vyšší dávku než 200 mg/den. U dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší byla počáteční dávka brivaracetamu 50 mg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvýšena až na maximální dávku 200 mg/den s týdenním zvýšením dávky o 50 mg/den.

Ze sdružených údajů z otevřených studií hodnotících bezpečnost a farmakokinetiku dostalo 149 dětí s parciálními záchvaty v přídatné terapii brivaracetam, z nichž 116 bylo léčeno po dobu  $\geq 6$  měsíců, 107 po dobu  $\geq 12$  měsíců, 58 po dobu  $\geq 24$  měsíců a 28 po dobu  $\geq 36$  měsíců.

Účinnost a snášenlivost brivaracetamu nebyla u pediatrických pacientů ve věku do 4 let stanovena (viz bod 4.2). Brivaracetam byl hodnocen u těchto pacientů v krátkodobé otevřené farmakokinetické studii a probíhající otevřené prodloužené studii u 16 subjektů ve věku od 1 měsíce do  $< 4$  let (viz bod 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s brivaracetamem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s epilepsií s parciálními záchvaty. (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Brivaracetam potahované tablety, perorální roztok a roztok pro intravenózní injekci vykazují identickou AUC, zatímco maximální plazmatická koncentrace je mírně vyšší po intravenózním podání. Brivaracetam vykazuje lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuální variabilitou a dále úplnou absorpci, nízkou vazbu na proteiny, renální exkreci po rozsáhlé biotransformaci a farmakologicky inaktivní metabolity.

#### Absorpce

Brivaracetam je rychle a úplně absorbován po perorálním podání a absolutní biologická dostupnost je přibližně 100 %. Medián  $t_{\max}$  pro tablety užití bez jídla je 1 hodina (rozsah  $t_{\max}$  je 0,25 až 3 h).

Současné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuků zpomalilo rychlost absorpce (medián  $t_{max}$  3 h) a snížilo maximální plazmatickou koncentraci (37% pokles) brivaracetamu, přičemž rozsah absorpce zůstal nezměněn.

#### Distribuce

Brivaracetam se slabě váže ( $\leq 20\%$ ) na plazmatické proteiny. Distribuční objem je 0,5 l/kg, což je hodnota blízká celkovému množství tělesné vody.

Buněčné membrány jsou pro brivaracetam vysoce permeabilní z důvodu jeho lipofilie (log P).

#### Biotransformace

Brivaracetam je primárně metabolizován hydrolýzou své amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60% eliminace) a sekundárně hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (přibližně 30 % eliminace). Hydrolýza amidové části vedoucí ke vzniku metabolitu povahy karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována jaterní a mimojaterní amidázou. *In vitro* je hydroxylace brivaracetamu zprostředkována v první řadě CYP2C19. Oba metabolity jsou dále metabolizovány za vzniku běžné hydroxylované kyseliny vznikající převážně hydroxylací postranního propylového řetězce metabolitu karboxylové kyseliny (zprostředkována hlavně CYP2C9). *In vivo* u člověka s neúčinnou mutací CYP2C19 se tvorba hydroxymetabolitu snižuje 10x, zatímco samotný brivaracetam se zvyšuje o 22 % nebo 42 % u jedinců s jednou nebo s oběma mutovanými alelami. Tři metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

#### Eliminace

Brivaracetam je eliminován primárně metabolizací a vylučováním močí. Více než 95 % dávky včetně metabolitů se vylučuje do moči během 72 hodin po požití. Méně než 1 % dávky se vylučuje stolicí a méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje beze změny močí. Terminální plazmatický poločas ( $t_{1/2}$ ) je přibližně 9 hodin. Celková plazmatická clearance byla u pacientů odhadnuta na 3,6 l/hod.

#### Linearita

Farmakokinetika je úměrná dávce od 10 do nejméně 600 mg.

#### Interakce s léčivými přípravky

Brivaracetam je eliminován více cestami, včetně vylučování ledvinami, na CYP nezávislou hydrolýzou a CYP zprostředkovanou oxidací. *In vitro* brivaracetam není u člověka substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), proteinů vícečetné lékové rezistence (MRP – multidrug rezistence proteins) 1 a 2 a pravděpodobně ani polypeptidového transportéru organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázaly, že metabolismus brivaracetamu by neměl být významně ovlivněn žádným CYP inhibítorem (např. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 a 3A4).

Brivaracetam *in vitro* nebyl inhibítorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ani transportéru P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A2.

#### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Ve studii u starších pacientů (ve věku 65 až 79 let; s clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří užívali brivaracetam v dávce 400 mg/den s podáváním 2x denně, byl plazmatický poločas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny ve věku 65 až 75 let a 9,3 hodiny u skupiny >75 let. Plazmatická clearance rovnovážného stavu brivaracetamu byla podobná (0,76 ml/min/kg) jako u mladých zdravých mužů (0,83 ml/min/kg) (viz bod 4.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Studie u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu byla středně zvýšená (+21 %) v poměru ke zdravým subjektům zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byly zvýšeny 3x, 4x, a 21x (v uvedeném pořadí). Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla

snížena 10x. Metabolit hydroxykyseliny v neklinických studiích nevyvolal žádné obavy ze strany bezpečnosti. Brivaracetam nebyl studován u pacientů léčených hemodialýzou (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetická studie u subjektů s cirhózou jater (Child-Pugh třídy A, B, a C) ukázala podobná zvýšení expozice vůči brivaracetamu bez ohledu na závažnost onemocnění (50 %, 57 % a 59 %) v poměru k odpovídajícím zdravým subjektům (viz bod 4.2).

#### *Tělesná hmotnost*

Byl odhadnut 40% pokles plazmatické koncentrace ustáleného stavu v rozsahu tělesné hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však není považováno za klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice brivaracetamu.

#### *Pohlaví*

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice brivaracetamu mezi pohlavími.

#### *Rasa*

Farmakokinetika brivaracetamu nebyla významně ovlivněna rasou (kavkazská, asijská) při populačním farmakokinetickém modelování u pacientů s epilepsií. Počet pacientů s jiným etnickým pozadím byl omezený.

#### Farmakokinetické/ farmakodynamické vztahy

EC<sub>50</sub> (plazmatická koncentrace brivaracetamu odpovídající 50 % maximálního účinku) byla odhadnuta na 0,57 mg/l. Tato plazmatická koncentrace je mírně nad mediánem expozice po podávání brivaracetamu v dávkách 50 mg/den. Další snížení frekvence záchvatů se dostavuje při zvýšení dávky na 100 mg/den a dosahuje plató při dávce 200 mg/den.

#### Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii s třítydenním obdobím hodnocení a týdenní fixní třístupňovou titrací ve smyslu zvyšování dávky s použitím perorálního roztoku brivaracetamu bylo hodnoceno 99 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 16 let. Brivaracetam byl podáván v týdenních zvyšujících se dávkách přibližně 1 mg/kg/den, 2 mg/kg/den a 4 mg/kg/den. Všechny dávky byly upraveny podle tělesné hmotnosti a nepřekročily maximální dávku 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Po ukončení období hodnocení mohly být subjekty způsobilé pro vstup do dlouhodobého následného sledování, kde pokračovaly se svou poslední podávanou dávkou (viz bod 4.8). Bylo prokázáno, že plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce ve všech věkových skupinách. Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že dávka 2,0 mg/kg dvakrát denně vede ke stejné průměrné plazmatické koncentraci ustáleného stavu jako u dospělých užívajících 100 mg dvakrát denně. Odhadovaná plazmatická clearance byla 1,61 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 2,18 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 3,19 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých pacientů (s tělesnou hmotností 70 kg) odhadnuta na 3,58 l/h. V současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve farmakologických studiích bezpečnosti měly převládající účinky souvislost s CNS (zejména přechodná deprese CNS a snížení spontánní lokomoční aktivity) a byly pozorovány při násobcích (vyšších než 50x) farmakologicky aktivní dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Učení a funkce paměti nebyly neovlivněny.

Nálezy nepozorované v klinických studiích, ale pozorované v toxikologických studiích s opakovaným podáváním u psů v podobné expozici ke klinické plazmatické AUC, byly hepatotoxické účinky (zejména porfyrie). Toxikologické údaje shromážděné o brivaracetamu a o strukturálně příbuzných sloučeninách ale ukazují, že se jaterní změny u psů vyvinuly působením mechanismů, které nejsou pro člověka relevantní. Žádné nežádoucí změny jater nebyly pozorovány u potkanů a opic při



dlouhodobém podávání brivaracetamu s expozicí jasně převyšující AUC expozici 5 až 42x. CNS příznaky u opic (pády, ztráta rovnováhy, těžkopádné pohyby) se vyskytly u 64násobků klinické  $C_{max}$ . Tyto účinky byly méně patrné v průběhu času.

Studie genotoxicity neodhalily žádnou mutagenní nebo klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity neprokázaly žádný onkogenní potenciál u potkanů, zatímco zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů u myších samic je považován za důsledek negenotoxického fenoménu, známého u hlodavců, jehož mechanismus účinku se vztahuje k indukci jaterních enzymů, podobnou jako po fenobarbitalu.

Brivaracetam neovlivnil fertilitu samic ani samců, neprokázal se žádný teratogenní potenciál u potkanů nebo králíků. Embryotoxicita byla pozorována u králíků při dávce brivaracetamu toxické pro matky s expozicí 8x vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce. U potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno přestupuje transplacentárně a je vylučován do mateřského mléka u kojících samic potkanů v koncentracích podobným plazmatickým koncentracím u matek.

Brivaracetam u potkanů neprokázal žádný potenciál k závislosti.

#### Studie u juvenilních zvířat

U nedospělých potkanů expoziční hladiny 6-15násobné klinické AUC expozice brivaracetamu při maximální doporučené dávce vyvolávaly vývojové nežádoucí účinky (např. mortalitu, klinické projevy, snížení tělesné hmotnosti a pokles hmotnosti mozku). Neobjevily se žádné nežádoucí účinky na funkci CNS, ani na neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku. U juvenilních psů byly brivaracetamem indukované změny spojené s 6násobným zvýšením hladin AUC, podobným změnám pozorovaným u dospělých zvířat. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve standardních ukazatelích vývoje nebo maturace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

trihydrát natrium-acetátu  
ledová kyselina octová (k úpravě pH)  
chlorid sodný  
voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

Po naředění je injekční/infuzní roztok brivaracetamu fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při mísení s ředidly uvedenými v bodě 6.6 po dobu 24 hodin a při uchování v PVC nebo polyolefinových vacích při teplotě až do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Skleněné injekční lahvičky (třídy I) o nominální kapacitě 6 ml se silikonizovanou bromobutylovou pryžovou zátkou a Al/polypropylenovým odtrhávacím víčkem. Jedna injekční lahvička na jednorázové podání obsahuje extrahovatelný objem minimálně 5 ml injekčního/infuzního roztoku.

Krabička obsahuje 10 injekčních lahviček.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento přípravek je pouze pro jednorázové použití, nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Přípravek s výskytem částic nebo změnou barvy se nesmí použít.

Injekční/infuzní roztok briavaracetamu je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při mísení s následujícími ředidly:

Ředidla:

- injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)
- injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%)
- injekční Ringerův roztok s laktátem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/15/1073/022

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. ledna 2016

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Briviact 10 mg potahované tablety  
brivaracetamum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 10 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.  
Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
100 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/001 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/002 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/003 100 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/15/1073/023 14 x 1 potahovaná tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 10 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 10 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.  
Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/004 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (3 BALENÍ PO 56 POTAHOVANÝCH TABLETÁCH) (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 10 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 10 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.  
Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, není možné prodávat odděleně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 10 mg tablety  
brivaracetamum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Kalendářní dny: Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

*(neuvádí se u velikosti balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta)*

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 25 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 25 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.  
Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
100 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/005 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/006 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/007 100 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/15/1073/024 14 x 1 potahovaná tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 25 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 25 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.  
Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/008 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (3 BALENÍ PO 56 POTAHOVANÝCH TABLETÁCH) (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 25 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 25 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabíčkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, není možné prodávat odděleně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 25 mg tablety  
brivaracetamum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Kalendářní dny: Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

*(neuvádí se u velikosti balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta)*

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 50 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 50 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
100 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/009 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/010 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/011 100 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/15/1073/025 14 x 1 potahovaná tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 50 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 50 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/012 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (3 BALENÍ PO 56 POTAHOVANÝCH TABLETÁCH) (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 50 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 50 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, není možné prodávat odděleně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 50 mg tablety  
brivaracetamum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Kalendářní dny: Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

*(neuvádí se u velikosti balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta)*

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Briviact 75 mg potahované tablety  
brivaracetamum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 75 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
100 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/013 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/014 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/015 100 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/15/1073/026 14 x 1 potahovaná tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviac 75 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 75 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/016 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (3 BALENÍ PO 56 POTAHOVANÝCH TABLETÁCH) (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 75 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 75 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, není možné prodávat odděleně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 75 mg tablety  
brivaracetamum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Kalendářní dny: Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

*(neuvádí se u velikosti balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta)*

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Briviact 100 mg potahované tablety  
brivaracetamum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
100 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/017 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/018 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1073/019 100 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/15/1073/027 14 x 1 potahovaná tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 100 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabičkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/020 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (3 BALENÍ PO 56 POTAHOVANÝCH TABLETÁCH) (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 100 mg potahované tablety  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy a laktózu.

Více údajů viz příbalová informace. *(Neuvádí se na krabíčkách pro 14 potahovaných tablet)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, není možné prodávat odděleně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 100 mg tablety  
brivaracetamum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Kalendářní dny: Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

*(neuvádí se u velikosti balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta)*

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU****KRABIČKA/ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviact 10 mg/ml perorální roztok  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje brivaracetamum 10 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje tekutý krystalizující sorbitol (E 420), propylenglykol (E 1520) a methylparaben (E 218).  
Více údajů viz příbalová informace. *(pouze na vnější krabičce)*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

300 ml perorálního roztoku  
Dvě perorální stříkačky (5 ml a 10 ml) v krabičce. Zeptejte se lékaře, kterou perorální stříkačku máte používat.  
10ml a 5ml stříkačka *(jako symboly – pouze na vnější krabičce)*

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Po prvním otevření lahvičky spotřebujte do 5 měsíců.  
Datum otevření *(pouze na vnější krabičce)*

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60 (*adresa pouze na vnější krabičce*)  
B-1070 Bruxelles  
Belgie (*název a adresa pouze na vnější krabičce, logo na krabičce a štítku*)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/021

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

briviact 10 mg/ml (*pouze na vnější krabičce*)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (*Pouze na vnější krabičce*)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

(*Pouze na vnější krabičce*)

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Briviac 10 mg/ml injekční/infuzní roztok  
brivaracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje brivaracetamum 10 mg.  
Jedna injekční lahvička o obsahu 5 ml obsahuje brivaracetamum 50 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Dále obsahuje trihydrát natrium-acetátu, ledovou kyselinu octovou, chlorid sodný, vodu pro injekci.  
Více údajů viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

50 mg/5 ml  
10 injekčních lahviček s injekčním/infuzním roztokem

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1073/022

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Briviac 10 mg/ml injekce/infuze  
brivaracetamum  
i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST OBJEM NEBO POČET**

50 mg/5 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Briviac 10 mg potahované tablety**  
**Briviac 25 mg potahované tablety**  
**Briviac 50 mg potahované tablety**  
**Briviac 75 mg potahované tablety**  
**Briviac 100 mg potahované tablety**  
brivaracetamum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Briviac a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Briviac užívat
3. Jak se Briviac užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Briviac uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je Briviac a k čemu se používá**

#### Co je Briviac

Briviac obsahuje léčivou látku brivaracetam. Ta patří do skupiny léků nazývaných „antiepileptika“. Tyto léky se používají k léčbě epilepsie.

#### K čemu se Briviac používá

- Briviac se používá u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let.
- Používá se k léčbě určitých forem epilepsie s výskytem parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace.
- Parciální záchvaty jsou záchvaty, které začínají zasažením pouze jedné strany mozku. Tyto parciální záchvaty se mohou rozšířit a postihnout rozsáhlejší oblasti na obou stranách mozku – což se nazývá „sekundární generalizace“.
- Tento přípravek budete užívat ke snížení počtu záchvatů. Briviac se užívá současně s dalšími léky k léčbě epilepsie.

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Briviac užívat**

#### **Neužívejte Briviac, jestliže:**

- jste alergický(á) na brivaracetam, jiné podobné chemické sloučeniny jako levetiracetam nebo piracetam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem před zahájením užívání přípravku Briviac.

#### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Briviac se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:



- máte myšlenky ublížit si nebo spáchat sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky, jako je Briviact, se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se kdykoli u Vás objeví podobné myšlenky, neprodleně kontaktujte svého lékaře.
- pokud máte problémy s játry, lékař může upravit Vaši dávku.

### **Děti**

Briviact se nedoporučuje k podávání dětem do 4 let.

### **Další léčivé přípravky a Briviact**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře zejména v případě, že užíváte následující léčivé látky – je to proto, že Váš lékař bude potřebovat upravit dávku přípravku Briviact:

- rifampicin – léčivá látka používaná k léčbě bakteriálních infekcí
- třezalka tečkovaná (známá také jako *Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti a rovněž jiných stavů.

### **Briviact s alkoholem**

- Kombinace tohoto přípravku s alkoholem se nedoporučuje.
- Jestliže při užívání přípravku Briviact pijete alkohol, negativní účinky alkoholu mohou být zvýšeny.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Nedoporučuje se užívat Briviact, jestliže jste těhotná nebo kojíte, protože účinek přípravku Briviact na těhotenství a nenarozené dítě nebo novorozence není znám.

Nepřerušujte léčbu bez rady se svým lékařem. Ukončení léčby by to mohlo vést ke zvýšení záchvatů a poškodit Vaše dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

- Při užívání přípravku Briviact se můžete cítit ospale, pociťovat závratě nebo únavu.
- Tyto účinky jsou pravděpodobnější na začátku léčby nebo po zvýšení dávky.
- Neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole a nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje až do doby, kdy budete věd't, jakým způsobem na Vás lék působí.

### **Briviact obsahuje laktózu a sodík**

Potahované tablety Briviact obsahují:

- laktózu (druh cukru) – Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- sodík – Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se Briviact užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Briviact budete užívat společně s dalšími léky k léčbě epilepsie.

### **Jaké množství užívat**

Váš lékař určí Vaši správnou denní dávku. Užívejte celkovou denní dávku rozdělenou na dvě stejné dílčí dávky – jednu ráno a jednu večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

#### Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

- Doporučená dávka je mezi 25 mg a 100 mg užívaná dvakrát denně. Lékař se pak může rozhodnout provést úpravu tak, aby pro Vás našel co nejlepší dávku.

#### Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

- Doporučená dávka je mezi 0,5 mg a 2 mg na kilogram tělesné hmotnosti užívaná dvakrát denně. Lékař se pak může rozhodnout provést úpravu tak, aby pro Vás našel co nejlepší dávku.

#### Lidé s problémy s játry

Pokud máte problémy s játry:

- Pro dospělého, dospívajícího nebo dítě s tělesnou hmotností 50 mg nebo vyšší bude maximální dávka, kterou budete užívat, 75 mg dvakrát denně.
- Pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností nižší než 50 kg bude maximální dávka, kterou bude užívat, 1,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně.

### **Jak se tablety Briviact užívají**

- Tablety se polykají celé a zapíjejí se sklenicí tekutiny.
- Přípravek lze užívat současně s jídlem i bez jídla.

### **Jak dlouho se Briviact užívá**

Briviact je určen k dlouhodobé léčbě – pokračujte v užívání přípravku Briviact, dokud Vám lékař nedoporučí jeho užívání ukončit.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Briviact, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste užil(a) vyšší dávku přípravku Briviact, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Můžete pociťovat závrať a ospalost.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Briviact**

- Pokud zapomenete užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete.
- Potom si vezměte svou následující dávku v době, kdy byste ji normálně užil(a).
- Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Jestliže si nejste jistý(á), co dělat, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat Briviact**

- Nepřestávejte užívat tento lék, pokud Vám to nedoporučil lékař. Ukončení léčby může zvýšit počet záchvatů, které máte.
- Pokud Vám lékař sdělí, že máte tento lék přestat užívat, bude Vám postupně snižovat užívanou dávku. To pomůže zabránit návratu záchvatů nebo jejich zhoršení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- pocit ospalosti nebo závratí

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- chřipka
- pocit velké únavy
- křeče, pocit „točení hlavy“ (vertigo)
- nevolnost a zvracení, zácpa
- deprese, úzkost, nespavost (insomnie), podrážděnost
- infekce nosu a hrdla (jako je „nachlazení“), kašel
- snížená chuť k jídlu.

**Méně časté:** postihují 1 ze 100 pacientů

- alergické reakce
- abnormální myšlení a/nebo ztráta kontaktu s realitou (psychotické poruchy), agresivita, nervové vzrušení (agitovanost, pohybový neklid)
- myšlenky a pokusy o sebepoškození nebo na sebevraždu: informujte o tom ihned svého lékaře
- pokles počtu bílých krvinek (nazývá se „neutropenie“) – zjistí se v testech krve.

### **Další nežádoucí účinky u dětí**

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- neklid a hyperaktivita (psychomotorická hyperaktivita)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Briviacť uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Briviacť obsahuje**

Léčivou látkou je brivaracetamum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg nebo 100 mg.

Dalšími složkami jsou:

#### Jádro tablety

sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, betadex, laktóza, magnesium-stearát.

#### Potahová vrstva

- potahované tablety 10 mg: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastek.
- potahované tablety 25 mg: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).
- potahované tablety 50 mg: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

- potahované tablety 75 mg: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).
- potahované tablety 100 mg: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).

#### **Jak Briviact vypadá a co obsahuje toto balení**

Briviact 10 mg jsou bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety, průměr 6,5 mm, s vyraženým „u10“ na jedné straně.

Briviact 25 mg jsou šedé, oválné potahované tablety o rozměrech 8,9 mm x 5,0 mm, s vyraženým „u25“ na jedné straně.

Briviact 50 mg jsou žluté, oválné potahované tablety o rozměrech 11,7 mm x 6,6 mm, s vyraženým „u50“ na jedné straně.

Briviact 75 mg jsou nachové, oválné potahované tablety o rozměrech 13,0 mm x 7,3 mm, s vyraženým „u75“ na jedné straně.

Briviact 100 mg jsou zelenošedé, oválné potahované tablety o rozměrech 14,5 mm x 8,1 mm, s vyraženým „u100“ na jedné straně.

Tablety Briviact jsou baleny v blistrech v krabičkách obsahujících 14, 56 potahovaných tablet, 14 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo ve vícečetném balení obsahujícím 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet.

Všechny velikosti balení jsou dostupné v PVC/PCTFE/Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

#### **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: + 45 / 32 46 24 00

**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)

**Österreich**

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

**Polska**

UCB Pharma 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

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Briviac 10 mg/ml perorální roztok brivaracetamum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Briviac a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Briviac užívat
3. Jak se Briviac užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Briviac uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Briviac a k čemu se používá

##### Co je Briviac

Briviac obsahuje léčivou látku brivaracetam. Ta patří do skupiny léků nazývaných „antiepileptika“. Tyto léky se užívají k léčbě epilepsie.

##### K čemu se Briviac používá

- Briviac se používá u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let.
- Používá se k léčbě určitých forem epilepsie s výskytem parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace.
- Parciální záchvaty jsou záchvaty, které začínají zasažením pouze jedné strany mozku. Tyto parciální záchvaty se mohou rozšířit a postihnout rozsáhlejší oblasti na obou stranách mozku – což se nazývá „sekundární generalizace“.
- Tento přípravek budete užívat ke snížení počtu záchvatů. Briviac se užívá současně s dalšími léky k léčbě epilepsie.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Briviac užívat

##### **Neužívejte Briviac, jestliže:**

- jste alergický(á) na brivaracetam, jiné podobné chemické sloučeniny jako levetiracetam nebo piracetam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem před zahájením užívání přípravku Briviac.

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Briviac se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte myšlenky ublížit si nebo spáchat sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky, jako je Briviac, se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se kdykoli u Vás objeví podobné myšlenky, neprodleně kontaktujte svého lékaře.
- pokud máte problémy s játry, lékař může upravit Vaši dávku.

## Děti

Briviac se nedoporučuje k podávání dětem do 4 let.

## Další léčivé přípravky a Briviac

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře zejména v případě, že užíváte následující léčivé látky – je to proto, že Váš lékař bude potřebovat nastavit dávku přípravku Briviac:

- rifampicin – léčivá látka používaná k léčbě bakteriálních infekcí
- třezalka tečkovaná (známá také jako *Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti a rovněž jiných stavů.

## Briviac s alkoholem

- Kombinace tohoto přípravku s alkoholem se nedoporučuje.
- Jestliže při užívání přípravku Briviac pijete alkohol, negativní účinky alkoholu mohou být zvýšeny.

## Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Nedoporučuje se užívat Briviac, jestliže jste těhotná nebo kojíte, protože účinek přípravku Briviac na těhotenství a nenarozené dítě nebo novorozence není znám.

Nepřerušujte léčbu bez rady se svým lékařem. Ukončení léčby by to mohlo vést ke zvýšení záchvatů a poškodit Vaše dítě.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

- Při užívání přípravku Briviac se můžete cítit ospale, pociťovat závratě nebo únavu.
- Tyto účinky jsou pravděpodobnější na začátku léčby nebo po zvýšení dávky.
- Neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole a nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje až do doby, kdy budete věd't, jakým způsobem na Vás lék působí.

## Perorální roztok Briviac obsahuje methylparaben, sodík, sorbitol a propylenglykol

- Methylparaben (E 218): Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).
- Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 mililitru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
- Sorbitol (E 420) (druh cukru): Tento léčivý přípravek obsahuje 239,8 mg sorbitolu v jednom ml. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.
- Propylenglykol (E 1520): Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 5,5 mg propylenglykolu v jednom mililitru.

## 3. Jak se Briviac užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Briviac budete užívat společně s dalšími léky k léčbě epilepsie.

### **Jaké množství užívat**

Váš lékař určí Vaši správnou denní dávku. Užívejte celkovou denní dávku rozdělenou na dvě stejné dílčí dávky – jednu ráno a jednu večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

#### Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

- Doporučená dávka je mezi 25 mg a 100 mg užívaná dvakrát denně. Lékař se pak může rozhodnout provést úpravu tak, aby pro Vás našel co nejlepší dávku.

#### Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

- Doporučená dávka je mezi 0,5 mg a 2 mg na kilogram tělesné hmotnosti užívaná dvakrát denně. Lékař se pak může rozhodnout provést úpravu tak, aby pro Vás našel co nejlepší dávku.

V tabulce níže jsou uvedeny pouze příklady užívaných dávek. Váš lékař určí správnou dávku podle Vaší tělesné hmotnosti.

	<b>Dávka užívaná dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.</b>			
<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg</b>	<b>1 mg/kg = 0,1 ml/kg</b>	<b>1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg</b>	<b>2 mg/kg = 0,2 ml/kg</b>
10 kg	0,5 ml	1 ml	1,5 ml	2 ml
15 kg	0,75 ml	1,5 ml	2,25 ml	3 ml
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
50 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml

#### Lidé s problémy s játry

Pokud máte problémy s játry:

- Pro dospělého, dospívajícího nebo dítě s tělesnou hmotností 50 mg nebo vyšší bude maximální dávka, kterou budete užívat, 75 mg dvakrát denně.
- Pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností nižší než 50 kg bude maximální dávka, kterou bude užívat, 1,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně.

#### **Jak se perorální roztok Brivact užívá**

- Přípravek Brivact perorální roztok můžete užívat samotný, nebo jej těsně před spolknutím rozředit ve vodě nebo džusu
- Přípravek lze užívat současně s jídlem i bez jídla.



### Návod k použití pro pacienty nebo ošetřující osoby:

V krabičce budou dodány dvě perorální stříkačky. Zeptejte se svého lékaře, kterou perorální stříkačku máte používat.

- Pokud je Vaše tělesná hmotnost nižší než 20 kg, budete pro zajištění přesného dávkování používat 5ml perorální stříkačku dodanou v krabičce.
- Pokud je Vaše tělesná hmotnost 20 kg nebo vyšší, lékař Vám pro zajištění přesného dávkování doporučí používat 5ml perorální stříkačku nebo 10ml perorální stříkačku, které jsou dodány v krabičce.

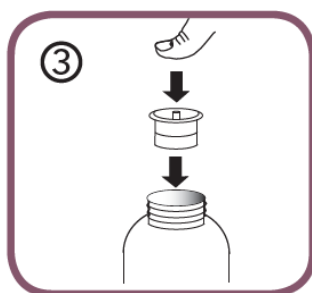
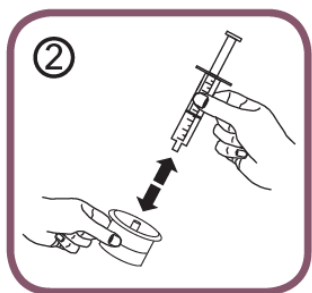
5ml perorální dávkovací stříkačka	10ml perorální dávkovací stříkačka
5ml perorální stříkačka má 2 překrývající se stupnice: v přírůstcích po 0,25 ml a po 0,1 ml.	10ml perorální stříkačka má pouze jednu stupnici s přírůstky po 0,25 ml.

- Otevřete lahvičku: stiskněte víčko a otočte jím proti směru hodinových ručiček (obr. 1).



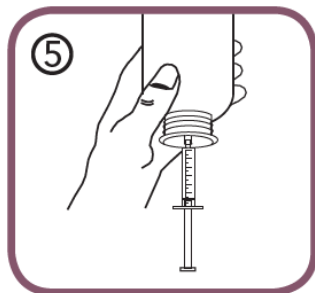
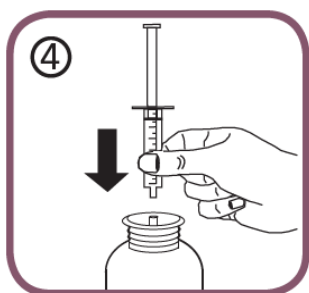
Postupujte podle těchto kroků, když užíváte Briviacť poprvé:

- Sejměte adaptér z perorální stříkačky (obr. 2).
- Nasadte adaptér shora na lahvičku (obr. 3). Ujistěte se, že je na lahvičce dobře upevněn. Po použití není třeba adaptér z lahvičky sundávat.



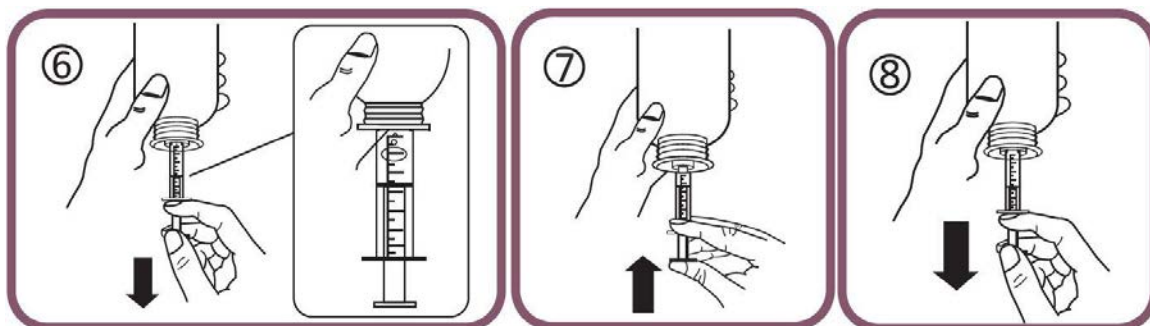
Postupujte podle těchto kroků pokaždé, když užíváte Briviacť:

- Nasadte perorální stříkačku na otvor v adaptéru (obr. 4).
- Otočte lahvičku dnem vzhůru (obr. 5).

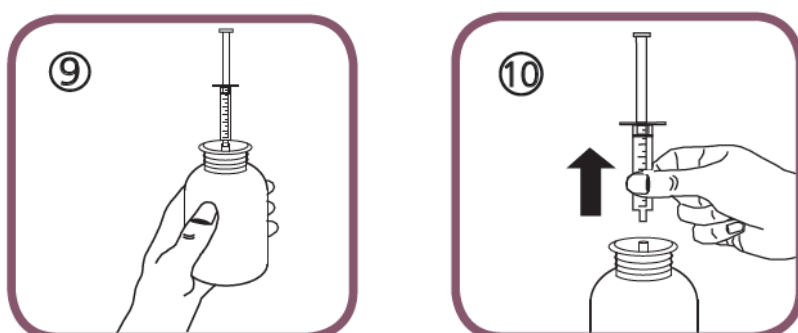


- Držte lahvičku dnem vzhůru v jedné ruce a druhou ruku použijte k plnění perorální stříkačky.
- Zatáhněte za píst, abyste naplnil(a) perorální stříkačku malým množstvím roztoku (obr. 6),

- Poté zatlačte píst směrem nahoru k odstranění možných bublin vzduchu (obr. 7).
- Táhněte pístem opět dolů až ke značce dávky v mililitrech (ml) na perorální stříkačce, která odpovídá dávce předepsané Vaším lékařem (obr. 8).

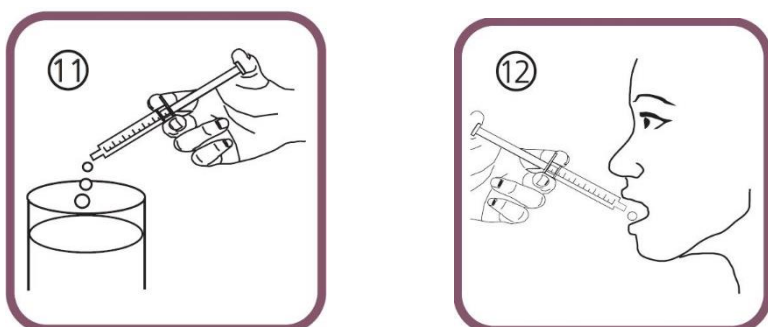


- Otočte lahvičku dnem dolů (obr. 9).
- Vytáhněte perorální stříkačku z adaptéru (obr. 10).

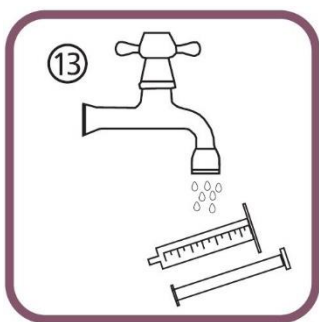


Existují dva způsoby, jak můžete lék vypít:

- obsah stříkačky vyprázdněte do sklenice s vodou (nebo džusem) tak, že zatlačíte píst do perorální stříkačky až na samotné dno (obrázek 11) – pak veškerou tekutinu vypijte (přidejte jen tolik vody, aby bylo snadné obsah vypít), **nebo**
- vypijte roztok přímo z perorální stříkačky bez vody – vypijte celý obsah perorální stříkačky (obr. 12).



- Uzavřete lahvičku plastovým šroubovacím uzávěrem (nemusíte sundávat adaptér).
- Perorální stříkačku myjte pouze čistou vodou (obr. 13).
- Uchovávejte lahvičku, perorální stříkačku a příbalovou informaci v krabici.



### **Jak dlouho se Briviact užívá**

Briviact je určen k dlouhodobé léčbě – pokračujte v užívání přípravku Briviact, dokud Vám lékař nedoporučí jeho užívání ukončit.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Briviact, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste užil(a) vyšší dávku přípravku Briviact, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Můžete pociťovat závrať a ospalost.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Briviact**

- Pokud zapomenete užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete.
- Potom si vezměte svou následující dávku v době, kdy byste ji normálně užil(a).
- Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Jestliže si nejste jistý(á), co dělat, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat Briviact**

- Nepřestávejte užívat tento lék, pokud Vám to nedoporučil lékař. Ukončení léčby může zvýšit počet záchvatů, které máte.
- Pokud Vám lékař sdělí, že máte tento lék přestat užívat, bude Vám postupně snižovat užívanou dávku. To pomůže zabránit návratu záchvatů nebo jejich zhoršení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- pocit ospalosti nebo závratí

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- chřipka
- pocit velké únavy
- křeče, pocit „točení hlavy“ (vertigo)
- nevolnost a zvracení, zácpa
- deprese, úzkost, nespavost (insomnie), podrážděnost
- infekce nosu a hrdla (jako je „nachlazení“), kašel
- snížená chuť k jídlu.

**Méně časté:** mohou postihnout 1 ze 100 pacientů

- alergické reakce
- abnormální myšlení a/nebo ztráta kontaktu s realitou (psychotické poruchy), agresivita, nervové vzrušení (agitovanost, pohybový neklid)
- myšlenky a pokusy o sebepoškození nebo na sebevraždu: informujte o tom ihned svého lékaře
- pokles počtu bílých krvinek (nazývá se „neutropenie“) – zjistiť se v testech krve.

## Další nežádoucí účinky u dětí

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- neklid a hyperaktivita (psychomotorická hyperaktivita)

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Briviacť uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
- Po prvním otevření lahvičky spotřebujte do 5 měsíců.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Briviacť obsahuje

Léčivou látkou je brivaracetamum.

Jeden mililitr (ml) obsahuje brivaracetamum 10 miligramů (mg).

Dalšími složkami jsou: dihydrát natrium-citrátu, kyselina citronová, methylparaben (E 218), sodná sůl karmelózy, sukralóza, tekutý krystalizující sorbitol 70% (E 420), glycerol 85% (E 422), malinové aroma (propylenglykol (E 1520) 90% – 98%), čištěná voda.

### Jak Briviacť vypadá a co obsahuje toto balení

Briviacť 10 mg/ml perorální roztok je lehce viskózní, čirá, bezbarvá až nažloutlá tekutina.

Skleněná lahvička Briviacť o obsahu 300 ml je zabalena v papírové krabici, která obsahuje perorální stříkačku o obsahu 10 ml a perorální stříkačku o obsahu 5 ml a adaptér na stříkačku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

**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**

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

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

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

**Polska**

UCB Pharma 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

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Tato přibalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}**

### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Brivact 10 mg/ml injekční/infuzní roztok** brivaracetamum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Brivact a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Brivact používat
3. Jak se Brivact používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Brivact uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Brivact a k čemu se používá**

##### Co je Brivact

Brivact obsahuje léčivou látku brivaracetam. Ta patří do skupiny léků nazývaných „antiepileptika“. Tyto léky se užívají k léčbě epilepsie.

##### K čemu se Brivact používá

- Brivact se používá u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let.
- Používá se k léčbě určitých forem epilepsie s výskytem parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace.
- Parciální záchvaty jsou záchvaty, které začínají zasažením pouze jedné strany mozku. Tyto parciální záchvaty se mohou rozšířit a postihnout rozsáhlejší oblasti na obou stranách mozku – což se nazývá „sekundární generalizace“.
- Tento přípravek budete používat ke snížení počtu záchvatů. Brivact se používá současně s dalšími léky k léčbě epilepsie.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Brivact používat**

##### **Nepoužívejte Brivact, jestliže:**

- jste alergický(á) na brivaracetam, jiné podobné chemické sloučeniny jako levetiracetam nebo piracetam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem před zahájením používání přípravku Brivact.

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Brivact se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte myšlenky ublížit si nebo spáchat sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky, jako je Brivact, se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se kdykoli u Vás objeví podobné myšlenky, neprodleně kontaktujte svého lékaře.
- pokud máte problémy s játry, lékař může upravit Vaši dávku.

## Děti

Briviact se nedoporučuje k podávání dětem do 4 let.

## Další léčivé přípravky a Briviact

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře zejména v případě, že užíváte následující léčivé látky – je to proto, že Váš lékař bude potřebovat upravit dávku přípravku Briviact:

- rifampicin – léčivá látka používaná k léčbě bakteriálních infekcí
- třezalka tečkovaná (známá také jako *Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti a rovněž jiných stavů.

## Briviact s alkoholem

- Kombinace tohoto přípravku s alkoholem se nedoporučuje.
- Jestliže při používání přípravku Briviact pijete alkohol, negativní účinky alkoholu mohou být zvýšeny.

## Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Nedoporučuje se používat Briviact, jestliže jste těhotná nebo kojíte, protože účinek přípravku Briviact na těhotenství a nenarozené dítě nebo novorozence není znám.

Nepřerušujte léčbu bez rady se svým lékařem. Ukončení léčby by to mohlo vést ke zvýšení záchvatů a poškodit Vaše dítě.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

- Při užívání přípravku Briviact se můžete cítit ospale, pociťovat závratě nebo únavu.
- Tyto účinky jsou pravděpodobnější na začátku léčby nebo po zvýšení dávky.
- Neříďte dopravní prostředky, nejezděte na kole a nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje až do doby, kdy budete vědět, jakým způsobem na Vás lék působí.

## Briviact obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 19,1 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

## 3. Jak se Briviact používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Briviact budete používat společně s dalšími léky k léčbě epilepsie.

- Když začnete používat tento léčivý přípravek, budete užívat Briviact perorálně (ústy, jako tablety nebo perorální roztok) nebo Vám bude podán jako injekce nebo infuze.
- Přípravek Briviact injekční/infuzní roztok se podává po kratší dobu, když nemůžete užívat Briviact perorálně.
- Můžete přecházet z perorálního podávání přípravku Briviact na injekční/infuzní a opačně.



### **Jaké množství vám bude podáno**

Váš lékař určí Vaši správnou denní dávku. Užívejte celkovou denní dávku rozdělenou na dvě stejné dílčí dávky – jednu ráno a jednu večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

#### Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

- Doporučená dávka je mezi 25 mg a 100 mg používaná dvakrát denně. Lékař se pak může rozhodnout provést úpravu tak, aby pro Vás našel co nejlepší dávku.

#### Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

- Váš lékař může předepsat injekci pouze na několik dnů, pokud nemůžete užívat svůj lék ústy.
- Doporučená dávka je mezi 0,5 mg a 2 mg na kilogram tělesné hmotnosti používaná dvakrát denně. Lékař se pak může rozhodnout provést úpravu tak, aby pro Vás našel co nejlepší dávku.

#### Lidé s problémy s játry

Pokud máte problémy s játry:

- Pro dospělého, dospívajícího nebo dítě s tělesnou hmotností 50 mg nebo vyšší bude maximální dávka, která Vám bude podána, 75 mg dvakrát denně.

Pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností nižší než 50 kg bude maximální dávka, kterou bude používat, 1,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně.

### **Jak se Briviact podává**

Briviact je podáván lékařem nebo zdravotní sestrou jako injekce nebo infuze do žíly. Tento přípravek je podáván pomalou injekcí do žíly nebo infuzí (kapačkou) po dobu 15 minut.

### **Jak dlouho se Briviact podává**

- Váš lékař rozhodne, kolik dní Vám bude injekce nebo infuze podávána.
- Ke dlouhodobé léčbě přípravkem Briviact Vám lékař předepíše Briviact tablety nebo perorální roztok.

### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Briviact, než mělo**

Pokud se domníváte, že Vám bylo podáno více přípravku Briviact, než mělo, informujte okamžitě svého lékaře.

### **Jestliže přerušíte podávání přípravku Briviact**

- Nepřestávejte používat tento lék, pokud Vám to nedoporučil lékař. Ukončení léčby může zvýšit počet záchvatů, které máte.
- Pokud Vám lékař sdělí, že máte tento lék přestat užívat, bude Vám postupně snižovat používanou dávku. To pomůže zabránit návratu záchvatů nebo jejich zhoršení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- pocit ospalosti nebo závratí

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- chřipka
- pocit velké únavy
- křeče, pocit „točení hlavy“ (vertigo)
- nevolnost a zvracení, zácpa

- bolest nebo nepříjemné pocity v místě vpichu injekce nebo infuze
- deprese, úzkost, nespavost (insomnie), podrážděnost
- infekce nosu a hrdla (jako je „nachlazení“), kašel
- snížená chuť k jídlu.

**Méně časté:** mohou postihnout 1 ze 100 pacientů

- alergické reakce
- abnormální myšlení a/nebo ztráta kontaktu s realitou (psychotické poruchy), agresivita, nervové vzrušení (agitovanost, pohybový neklid)
- myšlenky a pokusy o sebepoškození nebo na sebevraždu: informujte o tom ihned svého lékaře
- pokles počtu bílých krvinek (nazývá se „neutropenie“) – zjisti se v testech krve.

### **Další nežádoucí účinky u dětí**

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- neklid a hyperaktivita (psychomotorická hyperaktivita)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Briviacť uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Briviacť může být před podáním naředěn lékařem nebo sestrou. V tomto případě má být použit ihned po naředění.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Lahvička s injekčním roztokem přípravku Briviacť smí být použita jen jednou (jednorázové použití). Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.
- Smí se použít pouze přípravek, který neobsahuje částice nebo nezměnil barvu.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Briviacť obsahuje**

Léčivou látkou je brivaracetamum.

- Jeden ml obsahuje brivaracetamum 10 mg.
- Jedna 5ml lahvička obsahuje brivaracetamum 50 mg.

Dalšími složkami jsou: trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, chlorid sodný, voda pro injekci.

### **Jak Briviacť vypadá a co obsahuje toto balení**

Briviacť 10 mg/ml injekční/infuzní roztok je čirý, bezbarvý, sterilní roztok.

Briviacť 10 mg/ml injekční/ infuzní roztok v 5ml lahvičkách je balen v krabičce po 10 injekčních lahvičkách.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**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: + 45 / 32 46 24 00

**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.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

**Následující údaje jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Briviacet injekční/infuzní roztok může být podán jako injekční bolus nebo jako infuze:

- Intravenózní bolus: může být podán přímo bez ředění
- Intravenózní infuze: může být podána po dobu 15 minut v kompatibilním ředidle.

**Briviacet může být ředěn následujícími roztoky:** injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), injekční Ringerův roztok s laktátem.

Lahvička s injekčním/infuzním roztokem přípravku Briviacet smí být použita jen jednou (jednorázové použití). Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován (viz bod 3).