

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 10 mg filmdrasjerte tablett
Briviact 25 mg filmdrasjerte tablett
Briviact 50 mg filmdrasjerte tablett
Briviact 75 mg filmdrasjerte tablett
Briviact 100 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Briviact 10 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg brivaracetam.

Briviact 25 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg brivaracetam.

Briviact 50 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg brivaracetam.

Briviact 75 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg brivaracetam.

Briviact 100 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg brivaracetam.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Briviact 10 mg filmdrasjerte tablett

Hver 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 88 mg laktose.

Briviact 25 mg filmdrasjerte tablett

Hver 25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 94 mg laktose.

Briviact 50 mg filmdrasjerte tablett

Hver 50 mg filmdrasjerte tablett inneholder 189 mg laktose.

Briviact 75 mg filmdrasjerte tablett

Hver 75 mg filmdrasjerte tablett inneholder 283 mg laktose.

Briviact 100 mg filmdrasjerte tablett

Hver 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 377 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Briviact 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til off-white, runde, filmdrasjerte tabletter med diameter 6,5 mm, preget med “u10” på den ene siden.

Briviact 25 mg filmdrasjerte tabletter

Grå, ovale, filmdrasjerte tabletter med målene 8,9 mm x 5,0 mm, preget med “u25” på den ene siden.

Briviact 50 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, ovale, filmdrasjerte tabletter med målene 11,7 mm x 6,6 mm, preget med “u50” på den ene siden.

Briviact 75 mg filmdrasjerte tabletter

Lilla, ovale, filmdrasjerte tabletter med målene 13,0 mm x 7,3 mm, preget med “u75” på den ene siden.

Briviact 100 mg filmdrasjerte tabletter

Grønn-grå, ovale, filmdrasjerte tabletter med målene 14,5 mm x 8,1 mm, preget med “u100” på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Briviact er indisert som tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte startdosen er enten 50 mg/dag eller 100 mg/dag, basert på legens vurdering av nødvendig reduksjon i anfall versus potensielle bivirkninger. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Ut fra pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen justeres i området 50 mg/dag til 200 mg/dag.

Uteglemt dose

Dersom pasienten har gått glipp av én eller flere doser, anbefales det at en enkeltdose tas så snart de husker det og at neste dose tas om morgenen eller kvelden som vanlig. Det kan dermed unngås at plasmakonsentrasjonen av brivaracetam reduseres til under effektivt nivå, og dette hindrer gjennombruddsanfall.

Seponering

Dersom behandlingen med brivaracetam må seponeres, anbefales gradvis nedtrapping med 50 mg/dag hver uke. Etter 1 ukes behandling med 50 mg/dag, anbefales en siste behandlingsuke med dosen 20 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Eldre (fra og med 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).
Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). På grunn av

manglende data anbefales ikke brivaracetam til pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse. Basert på data hos voksne er ingen dosejustering nødvendig hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Eksposering for brivaracetam økte hos voksne pasienter med kronisk leversykdom. Hos voksne bør en startdose på 50 mg/dag overveies. Hos barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, anbefales en startdose på 50 mg/dag. En maksimal daglig dose på 150 mg fordelt på to doser anbefales ved alle stadier av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos barn og ungdom som veier under 50 kg, anbefales en startdose på 1 mg/kg/dag. Maksimal dose bør ikke overskride 3 mg/kg/dag. Ingen kliniske data er tilgjengelige hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Legen skal foreskrive den legemiddelformen og styrken som egner seg best ut fra vekt og dose.

Følgende tabell oppsummerer anbefalt dosering for barn fra og med 4 år og ungdom. Flere detaljer finnes under tabellen.

	Barn (≥ 4 år) og ungdom ≥ 50 kg	Barn (≥ 4 år) og ungdom < 50 kg
	Fordeles på 2 like doser	Fordeles på 2 like doser
Terapeutisk doseområde	50 – 200 mg/dag	1 – 4 mg/kg/dag
Anbefalt startdose	50 mg/dag (eller 100 mg/dag)*	1 mg/kg/dag (eller 2 mg/kg/dag)*
Anbefalt vedlikeholdsdose	100 mg/dag	2 mg/kg/dag

* Basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll.

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier 50 kg eller mer

Den anbefalte startdosen er 50 mg/dag. Brivaracetam kan også startes med 100 mg/dag, basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 100 mg/dag. Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 50 mg/dag og 200 mg/dag.

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier under 50 kg

Den anbefalte startdosen er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes med 2 mg/kg/dag, basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 2 mg/kg/dag. Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 1 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag.

Barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av brivaracetam hos barn under 4 år har ennå ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter skal tas peroralt og svelges hele med væske. Kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler, inkludert brivaracetam, for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data utelukker ikke muligheten for en slik økt risiko ved bruk av brivaracetam. Pasientene bør overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og hensiktsmessig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd. Se også pkt. 4.8, pediatrik data.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede kliniske data på bruk av brivaracetam hos pasienter som allerede har nedsatt leverfunksjon. Dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Laktoseintoleranse

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminhold

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig behandling med levetiracetam

Selv om antall pasienter i de kliniske studiene var begrenset, ble det ikke sett noen fordeler av brivaracetam versus placebo hos pasienter som brukte levetiracetam samtidig. Det er ikke gjort noen ytterligere funn vedrørende sikkerhet og tolerabilitet (se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

I en farmakokinetisk og farmakodynamisk interaksjonsstudie med brivaracetam 200 mg som enkeltdose og kontinuerlig infusjon av etanol 0,6 g/liter hos friske personer, var det ingen farmakokinetisk interaksjon, men brivaracetam forårsaket omtrent en fordobling av effekten av alkohol på psykomotorisk funksjon, oppmerksomhet og hukommelse. Bruk av brivaracetam sammen med alkohol anbefales ikke.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre forbindelser på farmakokinetikken til brivaracetam

Data fra studier *in vitro* tyder på at brivaracetam har et lavt interaksjonspotensial. Hovedruten for fordeling av brivaracetam er ved CYP-uavhengig hydrolyse. En annen rute for fordeling omfatter hydroksylering mediert av CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Plasmakonsentrasjonen av brivaracetam kan øke ved samtidig administrering av sterke CYP2C19-hemmere (f.eks. flukonazol, fluvoksamin), men risikoen for klinisk relevant CYP2C19-mediert interaksjon anses å være lav.

Rifampicin

Samtidig administrering av den sterke enzyminduktoren rifampicin (600 mg/dag i 5 dager) hos friske personer reduserte arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for brivaracetam med 45 %. Justering av brivaracetamdose bør vurderes ved forskrivning av til pasienter som starter eller avslutter behandling med rifampicin.

Sterkt enzyminduserende antiepileptika

Plasmakonsentrasjonen av brivaracetam reduseres ved samtidig administrering av sterkt enzyminduserende antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), men ingen dosejustering er nødvendig (se tabell 1).

Andre enzyminduktorer

Andre sterke enzyminduktorer (som prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan også redusere den systemiske eksponeringen for brivaracetam. Oppstart og avslutning av behandling med prikkperikum bør derfor gjøres med forsiktighet.

Effekt av brivaracetam på andre legemidler

Brivaracetam i doser på 50 eller 150 mg/dag påvirket ikke AUC for midazolam (metaboliseres via CYP3A4). Risikoen for klinisk relevante CYP3A4-interaksjoner anses å være lav.

Studier *in vitro* har vist at brivaracetam har liten eller ingen hemmende effekt på CYP450-isoformer unntatt CYP2C19. Brivaracetam kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Ved testing *in vitro* induerte ikke brivaracetam CYP1A1/2, men induerte CYP3A4 og CYP2B6. Det ble ikke funnet noen CYP3A4-induksjon *in vivo* (se midazolam ovenfor). CYP2B6-induksjon er ikke undersøkt *in vivo* og brivaracetam kan redusere plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP2B6 (f.eks. efavirenz). I interaksjonsstudier *in vitro* som ble utført for å bestemme potensielt hemmende effekter på transportører ble det konkludert med at det ikke var noen klinisk relevante effekter, unntatt på OAT3. Brivaracetam hemmer OAT3 *in vitro* ved en konsentrasjon som gir halv maksimal hemming som er 42 ganger høyere enn C_{max} ved høyeste kliniske dose. Brivaracetam 200 mg/dag kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som transporteres via OAT3.

Antiepileptiske legemidler

Potensielle interaksjoner mellom brivaracetam (50 mg/dag til 200 mg/dag) og andre antiepileptika ble undersøkt ved analyse av sammenslåtte data for plasmakonsentrasjonen av legemiddel fra alle fase 2-3-studiene i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av placebokontrollerte fase 2-3-studier, og i egne legemiddelinteraksjonsstudier (med følgende antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin og topiramat). Effekten av interaksjonene på plasmakonsentrasjonen er sammenfattet i tabell 1 (økning er angitt som “↑” og reduksjon som “↓”, arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven som “AUC”, maksimal observert konsentrasjon som “ C_{max} ”).

Tabell 1: Farmakokinetiske interaksjoner mellom brivaracetam og andre antiepileptika

Antiepileptika gitt samtidig	Påvirkning av antiepileptika på plasmakonsentrasjonen av brivaracetam	Påvirkning av brivaracetam på plasmakonsentrasjonen av antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Karbamazepin - Ingen Karbamazepinepoksid ↑ (Se nedenfor) Ingen dosejustering nødvendig.
Klobazam	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Klonazepam	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Lakosamid	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Okskarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroksyderivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓	Ingen

	Ingen dosejustering nødvendig	
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Ingen ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Topiramet	Ingen	Ingen
Valproinsyre	Ingen	Ingen
Zonisamid	Ingen data tilgjengelig	Ingen

^a basert på en studie med administrering av en supratherapeutisk dose av brivaracetam på 400 mg/dag.

Karbamazepin

Brivaracetam er en moderat reversibel hemmer av epoksidhydrolase som resulterer i en økning i konsentrasjonen av karbamazepin epoksid, en aktiv metabolitt av karbamazepin. I kontrollerte studier økte plasmakonsentrasjonen av karbamazepin epoksid med gjennomsnittlig 37 %, 62 % og 98 %, med liten variabilitet ved brivaracetam doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. Ingen sikkerhetsrisiko ble observert. Det var ingen additiv effekt av brivaracetam og valproat på AUC for karbamazepin epoksid.

Orale antikonsepsjonsmidler

Samtidig administrering av brivaracetam (100 mg/dag) og et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg) påvirket ikke farmakokinetikken for noen av substansene. Ved samtidig administrering av brivaracetam doser på 400 mg/dag (det dobbelte av maksimal anbefalt dose) og et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), ble det sett en reduksjon i AUC for østrogen og progestin på henholdsvis 27 % og 23 %, uten at det ble sett noen effekt på hemming av ovulasjonen. Det var generelt ingen endring i konsentrasjon/tid-profilene for de endogene markørene østradiol, progesteron, luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og kjønnshormonbindende globulin (SHBG).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Legen bør diskutere familieplanlegging og prevensjon med fertile kvinner som bruker brivaracetam (se Graviditet).

Dersom en kvinne bestemmer seg for å bli gravid bør bruk av brivaracetam revurderes nøye.

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

For alle antiepileptika er det vist at hos barn av behandlede kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser to til tre ganger høyere enn frekvensen på ca. 3 % i populasjonen for øvrig. I den behandlede populasjonen er det sett en økning i misdannelser ved polyterapi, men i hvor stor grad behandlingen og/eller sykdommen er årsaken er imidlertid ikke klarlagt. Seponering av behandling med antiepileptika kan føre til forverring av sykdommen, noe som kan være skadelig for moren og fosteret.

Risiko forbundet med brivaracetam

Det er begrenset mengde data på bruk av brivaracetam hos gravide kvinner. Det er ingen data vedrørende overgang til placenta hos mennesker, men det er vist at brivaracetam lett krysser placenta hos rotte (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Det ble ikke funnet noe teratogen potensial av brivaracetam i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I kliniske studier ble brivaracetam brukt som tilleggshandling, og ved bruk sammen med karbamazepin ble det induert en doseavhengig økning i konsentrasjonen av den aktive metabolitten

karbamazepinopoksid (se pkt. 4.5). Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne bestemme den kliniske betydningen av denne effekten ved graviditet.

Som et forsiktighetstiltak bør brivaracetam ikke brukes under graviditet med mindre det er klinisk nødvendig (dvs. hvis fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret).

Amming

Det er ukjent om brivaracetam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier med rotte har vist at brivaracetam skilles ut i brystmelk. Tatt i betraktning fordelene av legemidlet for moren, bør det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med brivaracetam skal avsluttes. Ved samtidig administrering av brivaracetam og karbamazepin kan mengden karbamazepinopoksid som skilles ut i morsmelk øke. Det er ikke tilstrekkelige data til å kunne avgjøre den kliniske betydningen.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effekten av brivaracetam på fertilitet hos mennesker. Det ble ikke sett noen effekt av brivaracetam på fertilitet hos rotte (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Brivaracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Den individuelle følsomheten kan variere, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet, svimmelhet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet (CNS). Pasienter bør rådes til å ikke kjøre eller bruke andre potensielt farlige maskiner før de er kjent med hvordan brivaracetam påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I alle kontrollerte og ukontrollerte studier med pasienter med epilepsi har 2388 personer fått behandling med brivaracetam. Av disse fikk 1740 behandling i ≥ 6 måneder, 1363 i ≥ 12 måneder, 923 i ≥ 24 måneder og 569 i ≥ 60 måneder (5 år).

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($>10\%$) ved behandling med brivaracetam var: Somnolens (14,3 %) og svimmelhet (11,0 %). Disse var vanligvis av mild til moderat intensitet. Insidensen av somnolens og fatigue (8,2 %) økte med økende dose. Type bivirkninger som ble rapportert i løpet av de første 7 behandlingsdagene var omtrent de samme som ble rapportert for hele behandlingsperioden.

Frekvensen av avbrutt behandling på grunn av bivirkninger var 3,5 %, 3,4 % og 4,0 % for pasienter som var randomisert til brivaracetam med doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag og 1,7 % for pasienter som var randomisert til placebo. Bivirkningene som hyppigst førte til avbrudd i brivaracetambehandlingen var svimmelhet (0,8 %) og konvulsjon (0,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som er funnet ved gjennomgang av sikkerhetsdatabasen for de tre placebokontrollerte studiene med faste doser hos personer ≥ 16 år er vist i tabellen nedenfor etter organsystem og frekvens.

Frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$). Innen hver frekvenskategori er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger fra kliniske studier
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Influenta
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt appetitt
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Type I-hypersensitivitet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon, angst, insomni, irritabilitet
	Mindre vanlige	Selv mordstanker, psykotisk lidelse, aggresjon, agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, somnolens
	Vanlige	Konvulsjon, vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Øvre luftveisinfeksjoner, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, obstipasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni er rapportert hos 0,5 % (6/1099) av pasientene som ble behandlet med brivaracetam og 0 % (0/459) som fikk placebo. Fire av disse personene hadde reduserte nøytrofiltall i utgangspunktet, og fikk ytterligere nedgang i nøytrofiltallet etter oppstart av behandling med brivaracetam. Ingen av de seks tilfellene av nøytropeni var alvorlige. De krevde ingen spesifikk behandling og førte ikke til seponering av brivaracetam, og ingen hadde infeksjoner forbundet med dette.

Selv mordstanker er rapportert hos 0,3 % (3/1099) av pasientene som ble behandlet med brivaracetam og 0,7 % (3/459) som fikk placebo. I de kortvarige kliniske studiene med brivaracetam hos epilepsipasienter var det ingen tilfeller av fullført selv mord eller selvmordsforsøk, men begge deler ble rapportert i åpne, forlengede studier (se pkt. 4.4).

Reaksjoner som tyder på Type I-hypersensitivitet (straksreaksjoner) er rapportert hos et lite antall pasienter som har fått brivaracetam (9/3022) under klinisk utvikling.

Åpne, forlengede studier

Hos pasienter som ble fulgt opp i åpne, forlengede studier i opptil 8 år, var sikkerhetsprofilen omtrent den samme som i de kortvarige, placebokontrollerte studiene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til brivaracetam som ble sett hos barn var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble sett hos voksne. I de åpne, ukontrollerte langtidsstudiene ble selv mordstanker rapportert hos 4,7 % av pediatrik pasienter (mer vanlig hos ungdom) sammenlignet med 2,4 % hos voksne, og atferdsforstyrrelser ble rapportert hos 24,8 % hos pediatrik pasienter sammenlignet med 15,1 % hos voksne. De fleste hendelsene var milde eller moderate i intensitet, var ikke alvorlige og førte ikke til seponering av studielegemidlet. En bivirkning som i tillegg ble rapportert hos barn var psykomotorisk hyperaktivitet (4,7 %).

Det er begrenset mengde sikkerhetsdata fra åpne studier med barn i alderen fra 1 måned til <4 år. Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn <4 år. Det er ingen tilgjengelige data for nyfødte.

Eldre

Av de 130 eldre personene som ble inkludert i fase 2/3 av utviklingsprogrammet for brivaracetam (44 med epilepsi), var 100 i alderen 65-74 år og 30 i alderen 75-84 år. Sikkerhetsprofilen hos eldre ser ut til å være omtrent den samme som hos yngre, voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering av brivaracetam hos mennesker. Somnolens og svimmelhet er rapportert hos en frisk person som tok en enkeltdose brivaracetam på 1400 mg.

Behandling av overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering av brivaracetam. Behandling av overdosering bør omfatte generelle understøttende tiltak. Siden mindre enn 10 % av brivaracetam utskilles i urin, forventes ikke hemodialyse å øke clearance av brivaracetam i betydelig grad (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03A X23

Virkningsmekanisme

Brivaracetam har en høy og selektiv affinitet for synaptisk vesikkelprotein 2A (SV2A), et transmembranglykoprotein som finnes presynaptisk i nevroner og i endokrine celler. Selv om det gjenstår å klargjøre den eksakte rollen til dette proteinet, er det vist at det modulerer eksocytose av neurotransmittere. Binding til SV2A antas å være den primære mekanismen for den antikonvulsive effekten av brivaracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av brivaracetam ved tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall ble fastlagt i tre randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, fastdose-, multisenterstudier med personer fra og med 16 år. Den daglige dosen av brivaracetam var i området 5-200 mg/dag i disse studiene. Alle studiene hadde en 8-ukers baselineperiode etterfulgt av en 12-ukers behandlingsperiode uten opptitrering. 1558 pasienter fikk studielegemiddel, hvorav 1099 fikk brivaracetam. Inklusjonskriteriene i studiene krevde at pasientene hadde ukontrollerte partielle epileptiske anfall til tross for behandling med enten ett eller to andre antiepileptika. Pasientene måtte ha minst 8 partielle epileptiske anfall i løpet av baselineperioden. De primære endepunktene i fase 3-studiene var prosentvis reduksjon i frekvensen av partielle epileptiske anfall i forhold til placebo og 50 % respsnrate basert på 50 % reduksjon i frekvensen av partielle epileptiske anfall fra baseline.

De antiepileptiske legemidlene som var hyppigst brukt ved inklusjon i studien var karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), okskarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), fenytoin (10,2 %) og levetiracetam (9,8 %). Median anfallsfrekvens ved baseline var samlet sett for de tre studiene 9 anfall i løpet av 28 dager. Pasientene hadde en gjennomsnittlig varighet av epilepsi på ca. 23 år.

Et sammendrag av effektresultatene er gitt i Tabell 2. Samlet sett ble det vist effekt av brivaracetam ved tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall hos pasienter fra og med 16 år ved 50-200 mg/dag.

Tabell 2: De viktigste effektresultatene for frekvens av partielle epileptiske anfall i løpet av 28 dager

Studie	Placebo	Brivaracetam * Statistisk signifikant (p-verdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Studie N01253⁽¹⁾	n=96	n=101		
50 % responsrate	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % responsrate	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % responsrate	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserte pasienter som fikk minst én dose studielegemiddel

~ Dose er ikke undersøkt

* Statistisk signifikant

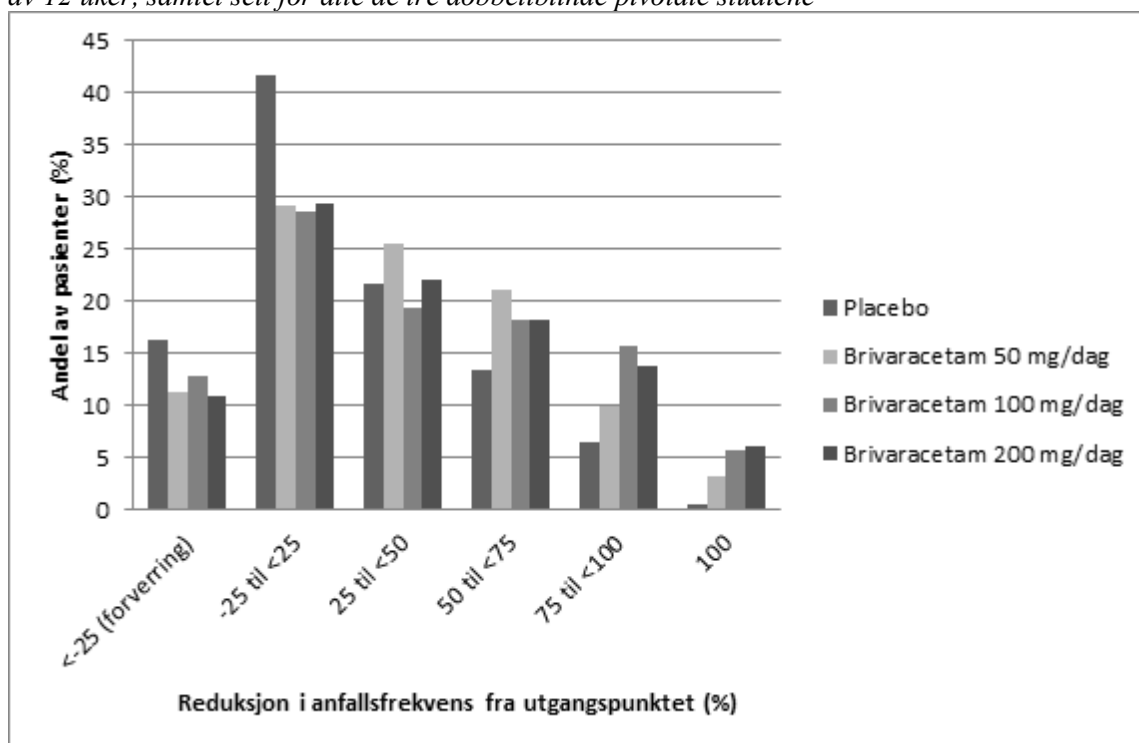
⁽¹⁾ Ca. 20 % av pasientene fikk samtidig behandling med levetiracetam

⁽²⁾ Resultatet for primærendepunktet i N01252 var ikke statistisk signifikant i den sekvensielle testprosedyren. Dosen 100 mg/dag var nominelt signifikant.

I de kliniske studiene var reduksjon i anfallsfrekvens sammenlignet med placebo større med dosen 100 mg/dag enn med 50 mg/dag. Med unntak av en doseavhengig økning i insidensen av somnolens og fatigue hadde brivaracetam 50 mg/dag og 100 mg/dag omtrent den samme sikkerhetsprofilen, inkludert CNS-relaterte bivirkninger og ved langvarig bruk.

Figur 1 viser prosentandelen av pasientene (pasienter som fikk levetiracetam samtidig er ekskludert) kategorisert etter reduksjon i frekvens av partielle epileptiske anfall fra baseline til 28 dager for alle de tre studiene. Pasienter med en økning i partielle epileptiske anfall på mer enn 25 % er vist til venstre som "forverring". Pasientene med en prosentvis forbedring i frekvensen av partielle epileptiske anfall fra baseline er vist i de fire kategoriene til høyre. Prosentandelen av pasientene med minst 50 % reduksjon i anfallsfrekvensen var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % og 37,8 % for henholdsvis placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag.

Figur 1: Andelen av pasienter kategorisert ut fra anfallsrespons for brivaracetam og placebo i løpet av 12 uker, samlet sett for alle de tre dobbeltblinde pivotale studiene



I en sammenslått analyse av de tre pivotale studiene ble det ikke sett forskjeller i effekt (målt som 50 % responsrate) innenfor doseområdet 50-200 mg/dag da brivaracetam ble kombinert med induserende eller ikke-induserende antiepileptika. I kliniske studier ble 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) og 4,0 % (10/249) av pasientene på brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag anfallsfrie i løpet av den 12 uker lange behandlingsperioden sammenlignet med 0,5 % (2/418) for placebo.

Ved behandling med brivaracetam er det sett forbedring i median prosentvis reduksjon av anfallsfrekvens i løpet av 28 dager hos pasienter med type IC-anfall (sekundære, generaliserte tonisk-kloniske anfall) ved baseline (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) og 82,1 % (n=75) hos pasienter som fikk brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag sammenlignet med placebo 33,3 % (n=115)).

Effekten av brivaracetam som monoterapi er ikke fastslått. Brivaracetam anbefales ikke som monoterapi.

Behandling med levetiracetam

I to randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studier ble levetiracetam gitt som et samtidig antiepileptikum hos ca. 20 % av pasientene. Selv om antall pasienter var begrenset, ble det ikke sett noen nytte av brivaracetam versus placebo hos pasienter som brukte levetiracetam samtidig. Dette kan gjenspeile konkurranse om bindingssetet SV2A. Det ble ikke gjort noen ytterligere funn vedrørende sikkerhet og tolerabilitet.

I en tredje studie viste en forhåndsspesifisert analyse en effekt som var større enn placebo for 100 mg/dag og 200 mg/dag hos pasienter som tidligere hadde vært eksponert for levetiracetam. Den lavere effekten som ble sett hos disse pasientene sammenlignet med pasienter som ikke tidligere hadde fått levetiracetam skyldes sannsynligvis at det var brukt et høyere antall tidligere antiepileptika og høyere anfallsfrekvens ved baseline.

Eldre (fra og med 65 år)

I de tre pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerte studiene ble det inkludert 38 eldre pasienter i alderen 65-80 år. Selv om det er begrenset mengde data var effekten sammenlignbar med den hos yngre pasienter.

Åpne, forlengede studier

Samlet for alle studiene ble 81,7 % av pasientene som fullførte randomiserte studier inkludert i de langvarige, åpne, forlengede studiene. Fra inklusjon i de randomiserte studiene var 5,3 % av personene som var eksponert for brivaracetam i 6 måneder (n=1500) anfallsfrie sammenlignet med 4,6 % og 3,7 % for personer som var eksponert i henholdsvis 12 måneder (n=1188) og 24 måneder (n=847). En høyere andel av personene (26 %) avbrøt imidlertid de åpne studiene på grunn av manglende effekt. En skjevhet i seleksjon kan ha forekommet, ettersom personene som fortsatte i studien responderte bedre enn de som avsluttet før fullført studie.

Pediatrik populasjon

Hos barn på 4 år og eldre har partielle epileptiske anfall et tilsvarende klinisk uttrykk som hos ungdom og voksne. Erfaringen med epilepsilegemidler antyder at resultatene fra effektstudier hos voksne kan ekstrapoleres til barn ned til 4 år, forutsatt at dosetilpasningene for barn er fastslått og sikkerhet er vist (se pkt. 5.2 og 4.8). Doser til pasienter fra og med 4 år ble bestemt ut fra dosetilpasninger basert på vekt og ble fastslått for å oppnå tilsvarende plasmakonsentrasjoner som observeres hos voksne som tar effektive doser (pkt. 5.2).

En langvarig, ukontrollert, åpen sikkerhetsstudie inkluderte barn (fra og med 4 år til under 16 år) som fortsatte behandlingen etter å ha fullført farmakokinetikkstudien (se pkt. 5.2) og barn som ble direkte inkludert i sikkerhetsstudien. Barn som ble inkludert direkte fikk en startdose med brivaracetam på 1 mg/kg/dag, og avhengig av respons og tolerabilitet ble dosen økt opptil 5 mg/kg/dag ved å doble dosen med ukentlige intervaller. Ingen barn mottok en dose på over 200 mg/dag. For barn som veide 50 kg eller mer var startdosen med brivaracetam 50 mg/dag, og avhengig av respons og tolerabilitet ble dosen økt opp til maksimalt 200 mg/dag med ukentlige trinn på 50 mg/dag.

Fra sammenslåtte data fra åpne studier av sikkerhet og farmakokinetikk ved tilleggsbehandling fikk 149 barn med partielle epileptiske anfall brivaracetam, og av disse ble 116 behandlet i ≥ 6 måneder, 107 i ≥ 12 måneder, 58 i ≥ 24 måneder og 28 i ≥ 36 måneder.

Effekt og tolerabilitet av brivaracetam er ikke fastslått hos pediatriske pasienter under 4 år (se pkt. 4.2). Brivaracetam ble undersøkt hos disse pasientene i en kortvarig, åpen farmakokinetikkstudie og en pågående åpen, forlenget studie, med 16 personer i alderen 1 måned til <4 år (se pkt. 5.2).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med brivaracetam i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved epilepsi med partielle epileptiske anfall.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter, mikstur, oppløsning og injeksjonsvæske, oppløsning viser samme AUC, mens maksimal plasmakonsentrasjon er litt høyere etter intravenøs administrering.

Brivaracetam viser lineær og tidsuavhengig farmakokinetikk med liten intra- og interindividuell variasjon, og egenskapene omfatter fullstendig absorpsjon, svært lav proteinbinding, renal utskillelse etter omfattende biotransformasjon og farmakologisk inaktive metabolitter.

Absorpsjon

Brivaracetam absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrering, og den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 100 %. Median t_{max} for tabletter tatt uten mat er 1 time (t_{max} ligger i området 0,25-3 timer).

Samtidig administrering av et fettrikt måltid reduserte absorpsjonshastigheten (median t_{max} 3 timer) og reduserte maksimal plasmakonsentrasjon (nedgang på 37 %) av brivaracetam, mens omfanget av absorpsjonen var uendret.

Distribusjon

Brivaracetam bindes svakt (≤ 20 %) til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er 0,5 liter/kg, en verdi som ligger tett opptil verdien for kroppens totale vannfase.

På grunn av fettløseligheten (Log P) er cellemembranpermeabiliteten for brivaracetam høy.

Biotransformasjon

Brivaracetam metaboliseres primært ved hydrolyse av amiddelen med dannelsen av den korresponderende karboksylsyren (ca. 60 % av eliminasjonen) og sekundært ved hydroksylering av propylsidekjeden (ca. 30 % av eliminasjonen). Hydrolysen av amiddelen som fører til dannelsen av karboksylsyremetabolitten (34 % av dosen i urin) skjer ved hjelp av hepatisk og ekstrahepatisk amidase. *In vitro* medieres hydroksylering av brivaracetam hovedsakelig via CYP2C19. Begge metabolittene metaboliseres videre med dannelsen av den samme hydroksylsyren, som hovedsakelig dannes ved hydroksylering av propylsidekjeden på karboksylsyremetabolitten (hovedsakelig via CYP2C9). *In vivo* er produksjonen av hydroksymetabolitten hos mennesker med ineffektive mutasjoner av CYP2C19 redusert til en tidel, mens brivaracetam er økt med 22 % eller 42 % hos personer med mutasjon i ett eller begge alleler. De tre metabolittene er ikke farmakologisk aktive.

Eliminasjon

Brivaracetam elimineres hovedsakelig ved metabolisering og ved utskillelse i urin. Mer enn 95 % av dosen, inkludert metabolittene, skilles ut i urin innen 72 timer etter inntak. Mindre enn 1 % av dosen skilles ut i feces og mindre enn 10 % av brivaracetam skilles ut uendret i urin. Terminal halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) er ca. 9 timer. Total plasmaclearance hos pasienter er beregnet til 3,6 liter/time.

Linearitet

Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen fra 10 til minst 600 mg.

Legemiddelinteraksjoner

Brivaracetam fjernes via ulike veier, inkludert renal utskillelse, ikke-CYP-mediert hydrolyse og CYP-medierte oksidasjoner. Brivaracetam var ikke et substrat for humant P-glykoprotein (P-gp) eller de multi-legemiddelresistente proteinene MRP1 og MRP2 *in vitro*, og sannsynligvis ikke for organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3.

I tester *in vitro* ble det vist at fordelingen av brivaracetam ikke burde bli signifikant påvirket av noen CYP-hemmere (f.eks. CYP1A, -2C8, -2C9, -2D6 og -3A4).

Brivaracetam hemmet ikke CYP1A2, -2A6, -2B6, -2C8, -2C9, -2D6 eller -3A4 eller transportørene P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 eller OCT1 ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. Brivaracetam induerte ikke CYP1A2 *in vitro*.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre (fra og med 65 år)

I en studie med eldre personer (i alderen 65-79 år, med kreatininclearance 53-98 ml/minutt/1,73 m²) som fikk brivaracetam 400 mg/dag to ganger daglig, var halveringstiden av brivaracetam i plasma henholdsvis 7,9 timer og 9,3 timer i gruppene 65-75 år og >75 år. Plasmaclearance av brivaracetam ved steady state var omtrent den samme (0,76 ml/minutt/kg) som hos unge, friske menn (0,83 ml/minutt/kg) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt/1,73 m² og som ikke hadde behov for dialyse) ble det vist at AUC for brivaracetam økte moderat (+21 %) sammenlignet med friske kontroller, mens AUC for syre-, hydrokso- og hydroksysyremetabolitten økte henholdsvis 3, 4 og 21 ganger. Renal clearance av disse inaktive metabolittene ble redusert til en tidel. Det ble ikke gjort noen funn vedrørende sikkerheten av hydroksysyremetabolitten i prekliniske studier. Brivaracetam er ikke undersøkt hos pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

I en farmakokinetikkstudie med personer med levercirrhose (Child-Pugh grad A, B og C) ble det vist omtrent lik økning i eksponering for brivaracetam uavhengig av sykdommens alvorlighetsgrad (50 %, 57 % og 59 %) sammenlignet med matchede friske kontroller (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

I en farmakokinetikkstudie med en 3 ukers evalueringsperiode og ukentlig fast 3-trinns opptitrering med brivaracetam mikstur ble 99 personer i alderen 1 måned til <16 år evaluert. Brivaracetam ble administrert med ukentlige doseøkninger på ca. 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag. Alle doser ble justert etter kroppsvekt og overskred ikke maksimal dose på 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. På slutten av evalueringsperioden kunne deltakerne være kvalifiserte for opptak i en langvarig oppfølgingsstudie med sin sist mottatte dose (se pkt. 4.8). Plasmakonsentrasjonene var proporsjonale med dosene i alle aldersgrupper. En populasjonsfarmakokinetisk modell tydet på at dosen på 2,0 mg/kg to ganger daglig gir den samme gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen ved steady state som hos voksne som får 100 mg to ganger daglig. Anslått plasmaclearance var 1,61 liter/time, 2,18 liter/time og 3,19 liter/time for barn som veide henholdsvis 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning ble plasmaclearance anslått til 3,58 liter/time hos voksne pasienter (70 kg kroppsvekt). Det er for tiden ingen kliniske data tilgjengelige for nyfødte.

Kroppsvekt

For en kroppsvekt i området 46-115 kg er det beregnet en reduksjon i plasmakonsentrasjonen ved steady state på 40 %. Dette anses imidlertid ikke å være en klinisk relevant forskjell.

Kjønn

Det er ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til brivaracetam med hensyn til kjønn.

Rase

Farmakokinetikken til brivaracetam var ikke signifikant påvirket av rase (kaukasisk, asiatisk) i en populasjonsfarmakokinetisk modell med pasienter med epilepsi. Antall pasienter med annen etnisk bakgrunn var begrenset.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

EC₅₀ (plasmakonsentrasjonen av brivaracetam som tilsvarer 50 % av maksimal effekt) ble beregnet til 0,57 mg/liter. Denne plasmakonsentrasjonen ligger litt over median eksponering som nås ved brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Ytterligere reduksjon i anfallsfrekvens oppnås ved å øke dosen til 100 mg/dag, og det nås et plattå ved 200 mg/dag.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De mest framtrepende effektene som ble sett i sikkerhetsfarmakologiske studier var relatert til sentralnervesystemet (hovedsakelig forbigående CNS-hemming og nedsatt spontan lokomotorisk aktivitet). Dette ble sett ved mangedobling (mer enn 50 ganger) av den farmakologisk aktive dosen av brivaracetam på 2 mg/kg. Læring og hukommelse ble ikke påvirket.

Funn som ikke er gjort i kliniske studier, men som er sett i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos hund ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk AUC, var levertoksiske effekter (hovedsakelig porfyri). Toksisitetsdata som er samlet for brivaracetam og for en strukturelt lignende forbindelse tyder imidlertid på at leverendringene hos hund er utviklet via mekanismer som ikke er relevante for

mennesker. Det ble ikke sett uønskede leverendringer hos rotte og ape etter kronisk administrering av brivaracetam ved eksponering 5 og 42 ganger klinisk AUC. Hos ape oppsto CNS-symptomer (falle sammen, svekket balanse, klossete bevegelser) ved 64 ganger klinisk C_{max} . Disse effektene ble mindre uttalte over tid.

I studier av gentoksisitet er det ikke funnet mutagene eller klastogene effekter. Karsinogenitetsstudier indikerer ikke onkogen potensial hos rotte, mens økt insidens av hepatocellulære tumorer hos hannmus antas å være et resultat av en ikke-gentoksisk virkningsmekanisme som er forbundet med fenobarbitonlignende leverenzyminduksjon, som er et kjent fenomen spesifikt for gnagere.

Brivaracetam påvirket ikke fertilitet hos hunn- eller hanndyr, og det er ikke vist teratogen potensial verken hos rotte eller kanin. Embryotoksisitet ble sett hos kanin ved doser av brivaracetam som var toksiske for mordyret med et eksponeringsnivå som var 8 ganger klinisk AUC ved maksimal anbefalt dose. Hos rotte er det vist at brivaracetam lett krysser placenta og skilles ut i brystmelk hos lakterende rotter med omtrent samme konsentrasjon som plasmanivået hos mordyret.

Brivaracetam viste ikke noe avhengighetspotensial hos rotte.

Studier med unge dyr

Hos unge rotter induserte brivaracetam skadelige effekter på utvikling (f.eks. mortalitet, kliniske tegn, redusert kroppsvekt og lavere hjernevekt) ved eksponeringsnivå 6-15 ganger klinisk AUC ved maksimal anbefalt dose. Det var ingen skadelige effekter på CNS-funksjon ved nevropatologiske undersøkelser og histopatologiske undersøkelser av hjernen. Hos unge hunder var endringene som ble indusert av brivaracetam ved et eksponeringsnivå som var 6 ganger klinisk AUC, omtrent de samme som hos voksne dyr. Det var ingen skadelige effekter i noen av standardendepunktene for utvikling og modning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne

Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Betadeks
Laktose, vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Briviact 10 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum

Briviact 25 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

Briviact 50 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

Briviact 75 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172).
Jernoksid, svart (E 172)

Briviact 100 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Briviact 10 mg filmdrasjerte tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmdrasjerte tabletter og multipakning med 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium

Briviact 25 mg filmdrasjerte tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmdrasjerte tabletter og multipakning med 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium

Briviact 50 mg filmdrasjerte tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmdrasjerte tabletter og multipakning med 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium

Briviact 75 mg filmdrasjerte tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmdrasjerte tabletter og multipakning med 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium

Briviact 100 mg filmdrasjerte tabletter

- Pakninger med 14, 56 filmdrasjerte tabletter og multipakning med 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium
- Pakninger med 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PCTFE - aluminium

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 10 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 10 mg brivaracetam.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 239,8 mg sorbitol (E 420), 1 mg metylparahydroksybenzoat (E 218), 1,16 mg natrium og maksimalt 5,5 mg propylenglykol (E 1520).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Lett viskøs, klar, fargeløs til gulaktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Briviact er indisert som tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte startdosen er enten 50 mg/dag eller 100 mg/dag, basert på legens vurdering av nødvendig reduksjon i anfall versus potensielle bivirkninger. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Ut fra pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen justeres i området 50 mg/dag til 200 mg/dag.

Uteglemt dose

Dersom pasienten har gått glipp av én eller flere doser, anbefales det at en enkeltdose tas så snart de husker det og at neste dose tas om morgenen eller kvelden som vanlig. Det kan dermed unngås at plasmakonsentrasjonen av brivaracetam reduseres til under effektivt nivå, og dette hindrer gjennombruddsanfall.

Seponering

Dersom behandlingen med brivaracetam må seponeres, anbefales gradvis nedtrapping med 50 mg/dag hver uke. Etter 1 ukes behandling med 50 mg/dag, anbefales en siste behandlingsuke med dosen 20 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Eldre (fra og med 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). På grunn av manglende data anbefales ikke brivaracetam til pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse. Basert på data hos voksne er ingen dosejustering nødvendig hos pediatriiske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Eksposering for brivaracetam økte hos voksne pasienter med kronisk leversykdom. Hos voksne bør en startdose på 50 mg/dag overveies. Hos barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, anbefales en startdose på 50 mg/dag. En maksimal daglig dose på 150 mg fordelt på to doser anbefales ved alle stadier av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos barn og ungdom som veier under 50 kg, anbefales en startdose på 1 mg/kg/dag. Maksimal dose bør ikke overskride 3 mg/kg/dag. Ingen kliniske data er tilgjengelige hos pediatriiske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatriisk populasjon

Legen skal foreskrive den legemiddelformen og styrken som egner seg best ut fra vekt og dose. Det anbefales at en forelder eller omsorgsperson administrerer Briviact mikstur med en av doseringssprøytene (10 ml eller 5 ml oral doseringssprøyte) som følger med i esken.

Følgende tabell oppsummerer anbefalt dosering for barn fra og med 4 år og ungdom. Flere detaljer finnes under tabellen.

	Barn (≥ 4 år) og ungdom ≥ 50 kg	Barn (≥ 4 år) og ungdom < 50 kg
	Fordeles på 2 like doser	Fordeles på 2 like doser
Terapeutisk doseområde	50 – 200 mg/dag	1 – 4 mg/kg/dag
Anbefalt startdose	50 mg/dag (eller 100 mg/dag)*	1 mg/kg/dag (eller 2 mg/kg/dag)*
Anbefalt vedlikeholdsdose	100 mg/dag	2 mg/kg/dag

*Basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll.

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier 50 kg eller mer

Den anbefalte startdosen er 50 mg/dag. Brivaracetam kan også startes med 100 mg/dag, basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 100 mg/dag. Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 50 mg/dag og 200 mg/dag.

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier under 50 kg

Den anbefalte startdosen er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes med 2 mg/kg/dag, basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 2 mg/kg/dag. Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 1 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag.

Dosen per inntak for hver pasienten bør beregnes med følgende formel:

$$\text{Volum per administrasjon (ml)} = [\text{vekt (kg)} \times \text{daglig dose (mg/kg/dag)}] \times 0,05$$

Tabellen nedenfor gir eksempler på volum av mikstur per inntak, avhengig av foreskrevet dose og kroppsvekt. Det nøyaktige volumet med mikstur skal beregnes i henhold til barnets nøyaktige kroppsvekt.

Vekt	Volum med mikstur som tas per administrering			
	<i>For en dose på 1 mg/kg/dag</i>	<i>For en dose på 2 mg/kg/dag</i>	<i>For en dose på 3 mg/kg/dag</i>	<i>For en dose på 4 mg/kg/dag</i>
	0,05 ml/kg/inntak (tilsvarer 0,5 mg/kg/inntak)	0,1 ml/kg/inntak (tilsvarer 1 mg/kg/inntak)	0,15 ml/kg/inntak (tilsvarer 1,5 mg/kg/inntak)	0,2 ml/kg/inntak (tilsvarer 2 mg/kg/inntak)
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)

Barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av brivaracetam hos barn under 4 år har ennå ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Brivaracetam mikstur, oppløsning kan fortynnes i vann eller saft like før svelging. Kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). En nasogastrisk sonde eller gastrostomisonde kan brukes til administrering av brivaracetam mikstur.

Briviact mikstur leveres med en 5 ml og en 10 ml oral doseringssprøyte med adapter.

Oral doseringssprøyte (5 ml med målestrek for hver 0,1 ml) med en adapter anbefales til bruk hos pasienter som veier under 20 kg eller som trenger maksimalt 50 mg (5 ml) brivaracetam per administrering.

Oralsprøyten på 5 ml skal brukes til pasienter som veier under 20 kg for å sikre nøyaktig dosering, fordi oralsprøyten på 10 ml ikke gir nøyaktig mål på volum <1 ml.

En full 5 ml oral doseringssprøyte tilsvarer 50 mg brivaracetam. Minimum uttrekkbart volum er 0,25 ml, som er 2,5 mg brivaracetam. Fra målestreken på 0,1 ml tilsvarer hver strek 0,1 ml, som er 1 mg brivaracetam. Det er ekstra målestreker på 0,25 ml og 0,75 ml som starter på 0,25 ml og opp til 5 ml.

Oral doseringssprøyte (10 ml med målestrek for hver 0,25 ml) med en adapter anbefales til bruk hos pasienter som veier over 20 kg eller som trenger en dose mellom 50 mg og 100 mg (5 ml til 10 ml) brivaracetam per administrasjon.

En full 10 ml oral doseringssprøyte tilsvarer 100 mg brivaracetam. Minimum uttrekkbart volum er 1 ml, som er 10 mg brivaracetam. Fra målestreken på 1 ml tilsvarer hver strek 0,25 ml, som er 2,5 mg brivaracetam.

Bruksanvisning finnes i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler, inkludert brivaracetam, for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data utelukker ikke muligheten for en slik økt risiko ved bruk av brivaracetam. Pasientene bør overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og hensiktsmessig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd. Se også pkt. 4.8, pediatrik data.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede kliniske data på bruk av brivaracetam hos pasienter som allerede har nedsatt leverfunksjon. Dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Natriuminnhold

Brivaracetam mikstur, oppløsning, inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

Fruktoseintoleranse

Miksturen inneholder sorbitol (E 420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

Hjelpestoffer som kan forårsake intoleranse

Miksturen inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218), som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig forsinkede).

Brivaracetam mikstur, oppløsning, inneholder propylenglykol (E 1520).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig behandling med levetiracetam

Selv om antall pasienter i de kliniske studiene var begrenset, ble det ikke sett noen fordeler av brivaracetam versus placebo hos pasienter som brukte levetiracetam samtidig. Det er ikke gjort noen ytterligere funn vedrørende sikkerhet og tolerabilitet (se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

I en farmakokinetisk og farmakodynamisk interaksjonsstudie med brivaracetam 200 mg som enkeltdose og kontinuerlig infusjon av etanol 0,6 g/liter hos friske personer, var det ingen farmakokinetisk interaksjon, men brivaracetam forårsaket omtrent en fordobling av effekten av alkohol på psykomotorisk funksjon, oppmerksomhet og hukommelse. Bruk av brivaracetam sammen med alkohol anbefales ikke.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre forbindelser på farmakokinetikken til brivaracetam

Data fra studier *in vitro* tyder på at brivaracetam har et lavt interaksjonspotensial. Hovedruten for fordeling av brivaracetam er ved CYP-uavhengig hydrolyse. En annen rute for fordeling omfatter hydroksylering mediert av CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Plasmakonsentrasjonen av brivaracetam kan øke ved samtidig administrering av sterke CYP2C19-hemmere (f.eks. flukonazol, fluvoksamin), men risikoen for klinisk relevant CYP2C19-mediert interaksjon anses å være lav.

Rifampicin

Samtidig administrering av den sterke enzyminduktoren rifampicin (600 mg/dag i 5 dager) hos friske personer reduserte arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for brivaracetam med 45 %. Justering av brivaracetamdose bør vurderes ved forskrivning av til pasienter som starter eller avslutter behandling med rifampicin.

Sterkt enzyminduserende antiepileptika

Plasmakonsentrasjonen av brivaracetam reduseres ved samtidig administrering av sterkt enzyminduserende antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), men ingen dosejustering er nødvendig (se tabell 1).

Andre enzyminduktorer

Andre sterke enzyminduktorer (som prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan også redusere den systemiske eksponeringen for brivaracetam. Oppstart og avslutning av behandling med prikkperikum bør derfor gjøres med forsiktighet.

Effekt av brivaracetam på andre legemidler

Brivaracetam i doser på 50 eller 150 mg/dag påvirket ikke AUC for midazolam (metaboliseres via CYP3A4). Risikoen for klinisk relevante CYP3A4-interaksjoner anses å være lav.

Studier *in vitro* har vist at brivaracetam har liten eller ingen hemmende effekt på CYP450-isoformer unntatt CYP2C19. Brivaracetam kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Ved testing *in vitro* induerte ikke brivaracetam CYP1A1/2, men induerte CYP3A4 og CYP2B6. Det ble ikke funnet noen CYP3A4-induksjon *in vivo* (se midazolam ovenfor). CYP2B6-induksjon er ikke undersøkt *in vivo* og brivaracetam kan redusere plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP2B6 (f.eks. efavirenz). I interaksjonsstudier *in vitro* som ble utført for å bestemme potensielt hemmende effekter på transportører ble det konkludert med at det ikke var noen klinisk relevante effekter, unntatt på OAT3. Brivaracetam hemmer OAT3 *in vitro* ved en konsentrasjon som gir halv maksimal hemming som er 42 ganger høyere enn C_{max} ved høyeste kliniske dose. Brivaracetam 200 mg/dag kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som transporteres via OAT3.

Antiepileptiske legemidler

Potensielle interaksjoner mellom brivaracetam (50 mg/dag til 200 mg/dag) og andre antiepileptika ble undersøkt ved analyse av sammenslåtte data for plasmakonsentrasjonen av legemiddel fra alle fase 2-3-studiene i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av placebokontrollerte fase 2-3-studier, og i egne legemiddelinteraksjonsstudier (med følgende antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin

og topiramet). Effekten av interaksjonene på plasmakonsentrasjonen er sammenfattet i tabell 1 (økning er angitt som “↑” og reduksjon som “↓”, arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven som “AUC”, maksimal observert konsentrasjon som “C_{max}”).

Tabell 1: Farmakokinetiske interaksjoner mellom brivaracetam og andre antiepileptika

Antiepileptika gitt samtidig	Påvirkning av antiepileptika på plasmakonsentrasjonen av brivaracetam	Påvirkning av brivaracetam på plasmakonsentrasjonen av antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Karbamazepin - Ingen Karbamazepinopoksid ↑ (Se nedenfor) Ingen dosejustering nødvendig.
Klobazam	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Klonazepam	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Lakosamid	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Okskarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroksyderivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Ingen
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Ingen ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Topiramet	Ingen	Ingen
Valproinsyre	Ingen	Ingen
Zonisamid	Ingen data tilgjengelig	Ingen

^a basert på en studie med administrering av en supratherapeutisk dose av brivaracetam på 400 mg/dag.

Karbamazepin

Brivaracetam er en moderat reversibel hemmer av epoksidhydrolase som resulterer i en økning i konsentrasjonen av karbamazepinopoksid, en aktiv metabolitt av karbamazepin. I kontrollerte studier økte plasmakonsentrasjonen av karbamazepinopoksid med gjennomsnittlig 37 %, 62 % og 98 %, med liten variabilitet ved brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. Ingen sikkerhetsrisiko ble observert. Det var ingen additiv effekt av brivaracetam og valproat på AUC for karbamazepinopoksid.

Orale antikonsepsjonsmidler

Samtidig administrering av brivaracetam (100 mg/dag) og et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg) påvirket ikke farmakokinetikken for noen av substansene. Ved samtidig administrering av brivaracetamdoser på 400 mg/dag (det doblete av maksimal anbefalt dose) og et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), ble det sett en reduksjon i AUC for østrogen og progestin på henholdsvis 27 % og 23 %, uten at det ble sett noen effekt på hemming av ovulasjonen. Det var generelt ingen endring i konsentrasjon/tid-profilene for de endogene markørene østradiol, progesteron, luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og kjønnsormonbindende globulin (SHBG).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Legen bør diskutere familieplanlegging og prevensjon med fertile kvinner som bruker brivaracetam (se Graviditet).

Dersom en kvinne bestemmer seg for å bli gravid bør bruk av brivaracetam revurderes nøye.

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

For alle antiepileptika er det vist at hos barn av behandlede kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser to til tre ganger høyere enn frekvensen på ca. 3 % i populasjonen for øvrig. I den behandlede populasjonen er det sett en økning i misdannelser ved polyterapi, men i hvor stor grad behandlingen og/eller sykdommen er årsaken er imidlertid ikke klarlagt. Seponering av behandling med antiepileptika kan føre til forverring av sykdommen, noe som kan være skadelig for moren og fosteret.

Risiko forbundet med brivaracetam

Det er begrenset mengde data på bruk av brivaracetam hos gravide kvinner. Det er ingen data vedrørende overgang til placenta hos mennesker, men det er vist at brivaracetam lett krysser placenta hos rotte (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Det ble ikke funnet noe teratogent potensial av brivaracetam i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I kliniske studier ble brivaracetam brukt som tilleggshandling, og ved bruk sammen med karbamazepin ble det induert en doseavhengig økning i konsentrasjonen av den aktive metabolitten karbamazepinepoksid (se pkt. 4.5). Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne bestemme den kliniske betydningen av denne effekten ved graviditet.

Som et forsiktighetstiltak bør brivaracetam ikke brukes under graviditet med mindre det er klinisk nødvendig (dvs. hvis fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret).

Amming

Det er ukjent om brivaracetam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier med rotte har vist at brivaracetam skilles ut i brystmelk. Tatt i betraktning fordelene av legemidlet for moren, bør det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med brivaracetam skal avsluttes. Ved samtidig administrering av brivaracetam og karbamazepin kan mengden karbamazepinepoksid som skilles ut i morsmelk øke. Det er ikke tilstrekkelige data til å kunne avgjøre den kliniske betydningen.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effekten av brivaracetam på fertilitet hos mennesker. Det ble ikke sett noen effekt av brivaracetam på fertilitet hos rotte (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Brivaracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Den individuelle følsomheten kan variere, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet, svimmelhet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet (CNS). Pasienter bør rådes til å ikke kjøre eller bruke andre potensielt farlige maskiner før de er kjent med hvordan brivaracetam påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I alle kontrollerte og ukontrollerte studier med pasienter med epilepsi har 2388 personer fått behandling med brivaracetam. Av disse fikk 1740 behandling i ≥ 6 måneder, 1363 i ≥ 12 måneder, 923 i ≥ 24 måneder og 569 i ≥ 60 måneder (5 år).

De hyppigst rapporterte bivirkningene (>10 %) ved behandling med brivaracetam var: Somnolens (14,3 %) og svimmelhet (11,0 %). Disse var vanligvis av mild til moderat intensitet. Insidensen av

somnolens og fatigue (8,2 %) økte med økende dose. Type bivirkninger som ble rapportert i løpet av de første 7 behandlingsdagene var omtrent de samme som ble rapportert for hele behandlingsperioden.

Frekvensen av avbrutt behandling på grunn av bivirkninger var 3,5 %, 3,4 % og 4,0 % for pasienter som var randomisert til brivaracetam med doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag og 1,7 % for pasienter som var randomisert til placebo. Bivirkningene som hyppigst førte til avbrudd i brivaracetambehandlingen var svimmelhet (0,8 %) og konvulsjon (0,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som er funnet ved gjennomgang av sikkerhetsdatabasen for de tre placebokontrollerte studiene med faste doser hos personer ≥ 16 år er vist i tabellen nedenfor etter organsystem og frekvens.

Frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innen hver frekvenskategori er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger fra kliniske studier
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Influenza
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt appetitt
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Type I-hypersensitivitet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon, angst, insomni, irritabilitet
	Mindre vanlige	Selv mordstanker, psykotisk lidelse, aggresjon, agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, somnolens
	Vanlige	Konvulsjon, vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Øvre luftveisinfectionsjoner, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, obstipasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni er rapportert hos 0,5 % (6/1099) av pasientene som ble behandlet med brivaracetam og 0 % (0/459) som fikk placebo. Fire av disse personene hadde reduserte nøytrofiltall i utgangspunktet, og fikk ytterligere nedgang i nøytrofiltallet etter oppstart av behandling med brivaracetam. Ingen av de seks tilfellene av nøytropeni var alvorlige. De krevde ingen spesifikk behandling og førte ikke til seponering av brivaracetam, og ingen hadde infeksjoner forbundet med dette.

Selv mordstanker er rapportert hos 0,3 % (3/1099) av pasientene som ble behandlet med brivaracetam og 0,7 % (3/459) som fikk placebo. I de kortvarige kliniske studiene med brivaracetam hos epilepsipasienter var det ingen tilfeller av fullført selv mord eller selv mordsforsøk, men begge deler ble rapportert i åpne, forlengede studier (se pkt. 4.4).

Reaksjoner som tyder på Type I-hypersensitivitet (straksreaksjoner) er rapportert hos et lite antall pasienter som har fått brivaracetam (9/3022) under klinisk utvikling.

Åpne, forlengede studier

Hos pasienter som ble fulgt opp i åpne, forlengede studier i opptil 8 år, var sikkerhetsprofilen omtrent den samme som i de kortvarige, placebokontrollerte studiene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til brivaracetam som ble sett hos barn var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble sett hos voksne. I de åpne, ukontrollerte langtidsstudiene ble selvmordstanker rapportert hos 4,7 % av pediatriske pasienter (mer vanlig hos ungdom) sammenlignet med 2,4 % hos voksne, og atferdsforstyrrelser ble rapportert hos 24,8 % hos pediatriske pasienter sammenlignet med 15,1 % hos voksne. De fleste hendelsene var milde eller moderate i intensitet, var ikke alvorlige og førte ikke til seponering av studielegemidlet. En bivirkning som i tillegg ble rapportert hos barn var psykomotorisk hyperaktivitet (4,7 %).

Det er begrenset mengde sikkerhetsdata fra åpne studier med barn i alderen fra 1 måned til <4 år. Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn <4 år. Det er ingen tilgjengelige data for nyfødte.

Eldre

Av de 130 eldre personene som ble inkludert i fase 2/3 av utviklingsprogrammet for brivaracetam (44 med epilepsi), var 100 i alderen 65-74 år og 30 i alderen 75-84 år. Sikkerhetsprofilen hos eldre ser ut til å være omtrent den samme som hos yngre, voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering av brivaracetam hos mennesker. Somnolens og svimmelhet er rapportert hos en frisk person som tok en enkeltdose brivaracetam på 1400 mg.

Behandling av overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering av brivaracetam. Behandling av overdosering bør omfatte generelle understøttende tiltak. Siden mindre enn 10 % av brivaracetam utskilles i urin, forventes ikke hemodialyse å øke clearance av brivaracetam i betydelig grad (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03A X23

Virkningsmekanisme

Brivaracetam har en høy og selektiv affinitet for synaptisk vesikkelprotein 2A (SV2A), et transmembranglykoprotein som finnes presynaptisk i nevroner og i endokrine celler. Selv om det gjenstår å klargjøre den eksakte rollen til dette proteinet, er det vist at det modulerer eksocytose av neurotransmittere. Binding til SV2A antas å være den primære mekanismen for den antikonvulsive effekten av brivaracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av brivaracetam ved tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall ble fastlagt i tre randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, fastdose-, multisenterstudier med personer fra og med 16 år. Den daglige dosen av brivaracetam var i området 5-200 mg/dag i disse studiene. Alle studiene hadde en 8-ukers baselineperiode etterfulgt av en 12-ukers behandlingsperiode uten opptitrering. 1558 pasienter fikk studielegemiddel, hvorav 1099 fikk brivaracetam.

Inklusjonskriteriene i studiene krevde at pasientene hadde ukontrollerte partielle epileptiske anfall til tross for behandling med enten ett eller to andre antiepileptika. Pasientene måtte ha minst 8 partielle epileptiske anfall i løpet av baselineperioden. De primære endepunktene i fase 3-studiene var prosentvis reduksjon i frekvensen av partielle epileptiske anfall i forhold til placebo og 50 % responsrate basert på 50 % reduksjon i frekvensen av partielle epileptiske anfall fra baseline. De antiepileptiske legemidlene som var hyppigst brukt ved inklusjon i studien var karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), okskarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), fenytoin (10,2 %) og levetiracetam (9,8 %). Median anfallsfrekvens ved baseline var samlet sett for de tre studiene 9 anfall i løpet av 28 dager. Pasientene hadde en gjennomsnittlig varighet av epilepsi på ca. 23 år.

Et sammendrag av effektresultatene er gitt i Tabell 2. Samlet sett ble det vist effekt av brivaracetam ved tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall hos pasienter fra og med 16 år ved 50-200 mg/dag.

Tabell 2: De viktigste effektresultatene for frekvens av partielle epileptiske anfall i løpet av 28 dager

Studie	Placebo	Brivaracetam * Statistisk signifikant (p-verdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Studie N01253⁽¹⁾	n=96	n=101		
50 % responsrate	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % responsrate	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % responsrate	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserte pasienter som fikk minst én dose studielegemiddel

~ Dose er ikke undersøkt

* Statistisk signifikant

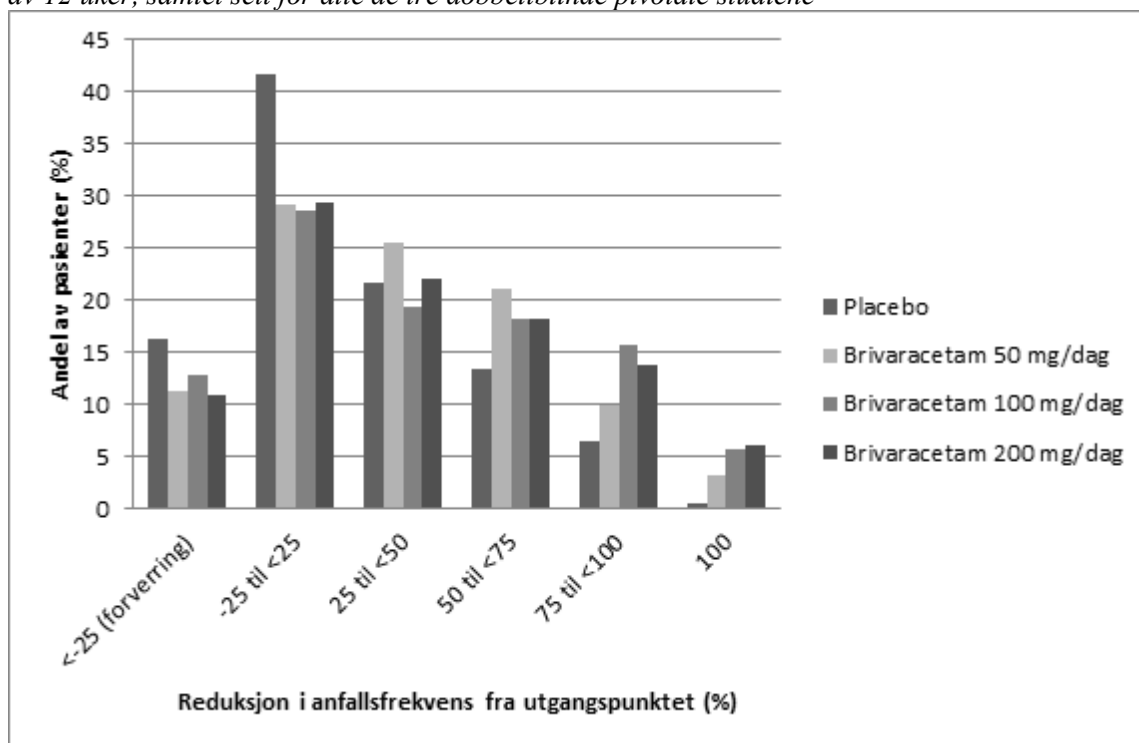
⁽¹⁾ Ca. 20 % av pasientene fikk samtidig behandling med levetiracetam

⁽²⁾ Resultatet for primærendepunktet i N01252 var ikke statistisk signifikant i den sekvensielle testprosedyren. Dosen 100 mg/dag var nominelt signifikant.

I de kliniske studiene var reduksjon i anfallsfrekvens sammenlignet med placebo større med dosen 100 mg/dag enn med 50 mg/dag. Med unntak av en doseavhengig økning i insidensen av somnolens og fatigue hadde brivaracetam 50 mg/dag og 100 mg/dag omtrent den samme sikkerhetsprofilen, inkludert CNS-relaterte bivirkninger og ved langvarig bruk.

Figur 1 viser prosentandelen av pasientene (pasienter som fikk levetiracetam samtidig er ekskludert) kategorisert etter reduksjon i frekvens av partielle epileptiske anfall fra baseline til 28 dager for alle de tre studiene. Pasienter med en økning i partielle epileptiske anfall på mer enn 25 % er vist til venstre som "forverring". Pasientene med en prosentvis forbedring i frekvensen av partielle epileptiske anfall fra baseline er vist i de fire kategoriene til høyre. Prosentandelen av pasientene med minst 50 % reduksjon i anfallsfrekvensen var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % og 37,8 % for henholdsvis placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag.

Figur 1: Andelen av pasienter kategorisert ut fra anfallsrespons for brivaracetam og placebo i løpet av 12 uker, samlet sett for alle de tre dobbeltblinde pivotale studiene



I en sammenslått analyse av de tre pivotale studiene ble det ikke sett forskjeller i effekt (målt som 50 % responsrate) innenfor doseområdet 50-200 mg/dag da brivaracetam ble kombinert med induserende eller ikke-induserende antiepileptika. I kliniske studier ble 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) og 4,0 % (10/249) av pasientene på brivaracetamdosser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag anfallsfrie i løpet av den 12 uker lange behandlingsperioden sammenlignet med 0,5 % (2/418) for placebo.

Ved behandling med brivaracetam er det sett forbedring i median prosentvis reduksjon av anfallsfrekvens i løpet av 28 dager hos pasienter med type IC-anfall (sekundære, generaliserte tonisk-kloniske anfall) ved baseline (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) og 82,1 % (n=75) hos pasienter som fikk brivaracetamdosser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag sammenlignet med placebo 33,3 % (n=115)).

Effekten av brivaracetam som monoterapi er ikke fastslått. Brivaracetam anbefales ikke som monoterapi.

Behandling med levetiracetam

I to randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studier ble levetiracetam gitt som et samtidig antiepileptikum hos ca. 20 % av pasientene. Selv om antall pasienter var begrenset, ble det ikke sett noen nytte av brivaracetam versus placebo hos pasienter som brukte levetiracetam samtidig. Dette kan gjenspeile konkurranse om bindingssetet SV2A. Det ble ikke gjort noen ytterligere funn vedrørende sikkerhet og tolerabilitet.

I en tredje studie viste en forhåndsspesifisert analyse en effekt som var større enn placebo for 100 mg/dag og 200 mg/dag hos pasienter som tidligere hadde vært eksponert for levetiracetam. Den lavere effekten som ble sett hos disse pasientene sammenlignet med pasienter som ikke tidligere hadde fått levetiracetam skyldes sannsynligvis at det var brukt et høyere antall tidligere antiepileptika og høyere anfallsfrekvens ved baseline.

Eldre (fra og med 65 år)

I de tre pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerte studiene ble det inkludert 38 eldre pasienter i alderen 65-80 år. Selv om det er begrenset mengde data var effekten sammenlignbar med den hos yngre pasienter.

Åpne, forlengede studier

Samlet for alle studiene ble 81,7 % av pasientene som fullførte randomiserte studier inkludert i de langvarige, åpne, forlengede studiene. Fra inklusjon i de randomiserte studiene var 5,3 % av personene som var eksponert for brivaracetam i 6 måneder (n=1500) anfallsfrie sammenlignet med 4,6 % og 3,7 % for personer som var eksponert i henholdsvis 12 måneder (n=1188) og 24 måneder (n=847). En høyere andel av personene (26 %) avbrøt imidlertid de åpne studiene på grunn av manglende effekt. En skjevhet i seleksjon kan ha forekommet, ettersom personene som fortsatte i studien responderte bedre enn de som avsluttet før fullført studie.

Pediatrik populasjon

Hos barn på 4 år og eldre har partielle epileptiske anfall et tilsvarende klinisk uttrykk som hos ungdom og voksne. Erfaringen med epilepsilegemidler antyder at resultatene fra effektstudier hos voksne kan ekstrapoleres til barn ned til 4 år, forutsatt at dosetilpasningene for barn er fastslått og sikkerhet er vist (se pkt. 5.2 og 4.8). Doser til pasienter fra og med 4 år ble bestemt ut fra dosetilpasninger basert på vekt og ble fastslått for å oppnå tilsvarende plasmakonsentrasjoner som observeres hos voksne som tar effektive doser (pkt. 5.2).

En langvarig, ukontrollert, åpen sikkerhetsstudie inkluderte barn (fra og med 4 år til under 16 år) som fortsatte behandlingen etter å ha fullført farmakokinetikkstudien (se pkt. 5.2) og barn som ble direkte inkludert i sikkerhetsstudien. Barn som ble inkludert direkte fikk en startdose med brivaracetam på 1 mg/kg/dag, og avhengig av respons og tolerabilitet ble dosen økt opptil 5 mg/kg/dag ved å doble dosen med ukentlige intervaller. Ingen barn mottok en dose på over 200 mg/dag. For barn som veide 50 kg eller mer var startdosen med brivaracetam 50 mg/dag, og avhengig av respons og tolerabilitet ble dosen økt opp til maksimalt 200 mg/dag med ukentlige trinn på 50 mg/dag.

Fra sammenslåtte data fra åpne studier av sikkerhet og farmakokinetikk ved tilleggsbehandling fikk 149 barn med partielle epileptiske anfall brivaracetam, og av disse ble 116 behandlet i ≥ 6 måneder, 107 i ≥ 12 måneder, 58 i ≥ 24 måneder og 28 i ≥ 36 måneder.

Effekt og tolerabilitet av brivaracetam er ikke fastslått hos pediatrike pasienter under 4 år (se pkt. 4.2). Brivaracetam ble undersøkt hos disse pasientene i en kortvarig, åpen farmakokinetikkstudie og en pågående åpen, forlenget studie, med 16 personer i alderen 1 måned til <4 år (se pkt. 5.2).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med brivaracetam i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved epilepsi med partielle epileptiske anfall.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter, mikstur, oppløsning og injeksjonsvæske, oppløsning viser samme AUC, mens maksimal plasmakonsentrasjon er litt høyere etter intravenøs administrering.

Brivaracetam viser lineær og tidsuavhengig farmakokinetikk med liten intra- og interindividuell variasjon, og egenskapene omfatter fullstendig absorpsjon, svært lav proteinbinding, renal utskillelse etter omfattende biotransformasjon og farmakologisk inaktive metabolitter.

Absorpsjon

Brivaracetam absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrering, og den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 100 %. Median t_{max} for tabletter tatt uten mat er 1 time (t_{max} ligger i området 0,25-3 timer).

Samtidig administrering av et fettrikt måltid reduserte absorpsjonshastigheten (median t_{max} 3 timer) og reduserte maksimal plasmakonsentrasjon (nedgang på 37 %) av brivaracetam, mens omfanget av absorpsjonen var uendret.

Distribusjon

Brivaracetam bindes svakt (≤ 20 %) til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er 0,5 liter/kg, en verdi som ligger tett opptil verdien for kroppens totale vannfase.

På grunn av fettløseligheten (Log P) er cellemembranpermeabiliteten for brivaracetam høy.

Biotransformasjon

Brivaracetam metaboliseres primært ved hydrolyse av amiddelen med dannelse av den korresponderende karboksylsyren (ca. 60 % av eliminasjonen) og sekundært ved hydroksylering av propylsidekjeden (ca. 30 % av eliminasjonen). Hydrolysen av amiddelen som fører til dannelse av karboksylsyremetabolitten (34 % av dosen i urin) skjer ved hjelp av hepatisk og ekstrahepatisk amidase. *In vitro* medieres hydroksylering av brivaracetam hovedsakelig via CYP2C19. Begge metabolittene metaboliseres videre med dannelse av den samme hydroksylsyren, som hovedsakelig dannes ved hydroksylering av propylsidekjeden på karboksylsyremetabolitten (hovedsakelig via CYP2C9). *In vivo* er produksjonen av hydroksymetabolitten hos mennesker med ineffektive mutasjoner av CYP2C19 redusert til en tidel, mens brivaracetam er økt med 22 % eller 42 % hos personer med mutasjon i ett eller begge alleler. De tre metabolittene er ikke farmakologisk aktive.

Eliminasjon

Brivaracetam elimineres hovedsakelig ved metabolisering og ved utskillelse i urin. Mer enn 95 % av dosen, inkludert metabolittene, skilles ut i urin innen 72 timer etter inntak. Mindre enn 1 % av dosen skilles ut i feces og mindre enn 10 % av brivaracetam skilles ut uendret i urin. Terminal halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) er ca. 9 timer. Total plasmaclearance hos pasienter er beregnet til 3,6 liter/time.

Linearitet

Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen fra 10 til minst 600 mg.

Legemiddelinteraksjoner

Brivaracetam fjernes via ulike veier, inkludert renal utskillelse, ikke-CYP-mediert hydrolyse og CYP-medierte oksidasjoner. Brivaracetam var ikke et substrat for humant P-glykoprotein (P-gp) eller de multi-legemiddelresistente proteinene MRP1 og MRP2 *in vitro*, og sannsynligvis ikke for organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3.

I tester *in vitro* ble det vist at fordelingen av brivaracetam ikke burde bli signifikant påvirket av noen CYP-hemmere (f.eks. CYP1A, -2C8, -2C9, -2D6 og -3A4).

Brivaracetam hemmet ikke CYP1A2, -2A6, -2B6, -2C8, -2C9, -2D6 eller -3A4 eller transportørene P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 eller OCT1 ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. Brivaracetam induerte ikke CYP1A2 *in vitro*.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre (fra og med 65 år)

I en studie med eldre personer (i alderen 65-79 år, med kreatininclearance 53-98 ml/minutt/1,73 m²) som fikk brivaracetam 400 mg/dag to ganger daglig, var halveringstiden av brivaracetam i plasma henholdsvis 7,9 timer og 9,3 timer i gruppene 65-75 år og >75 år. Plasmaclearance av brivaracetam ved steady state var omtrent den samme (0,76 ml/minutt/kg) som hos unge, friske menn (0,83 ml/minutt/kg) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt/1,73 m² og som ikke hadde behov for dialyse) ble det vist at AUC for brivaracetam økte moderat (+21 %) sammenlignet med friske kontroller, mens AUC for syre-, hydrokso- og hydroksysyremetabolitten økte henholdsvis 3, 4 og 21 ganger. Renal clearance av disse inaktive metabolittene ble redusert til en tidel. Det ble ikke gjort noen funn vedrørende sikkerheten av hydroksysyremetabolitten i prekliniske studier. Brivaracetam er ikke undersøkt hos pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

I en farmakokinetikkstudie med personer med levercirrhose (Child-Pugh grad A, B og C) ble det vist omtrent lik økning i eksponering for brivaracetam uavhengig av sykdommens alvorlighetsgrad (50 %, 57 % og 59 %) sammenlignet med matchede friske kontroller (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

I en farmakokinetikkstudie med en 3 ukers evalueringperiode og ukentlig fast 3-trinns opptitrering med brivaracetam mikstur ble 99 personer i alderen 1 måned til <16 år evaluert. Brivaracetam ble administrert med ukentlige doseøkninger på ca. 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag. Alle doser ble justert etter kroppsvekt og overskred ikke maksimal dose på 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. På slutten av evalueringperioden kunne deltakerne være kvalifiserte for opptak i en langvarig oppfølgingsstudie med sin sist mottatte dose (se pkt. 4.8). Plasmakonsentrasjonene var proporsjonale med dosene i alle aldersgrupper. En populasjonsfarmakokinetisk modell tydet på at dosen på 2,0 mg/kg to ganger daglig gir den samme gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen ved steady state som hos voksne som får 100 mg to ganger daglig. Anslått plasmaclearance var 1,61 liter/time, 2,18 liter/time og 3,19 liter/time for barn som veide henholdsvis 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning ble plasmaclearance anslått til 3,58 liter/time hos voksne pasienter (70 kg kroppsvekt). Det er for tiden ingen kliniske data tilgjengelige for nyfødte.

Kroppsvekt

For en kroppsvekt i området 46-115 kg er det beregnet en reduksjon i plasmakonsentrasjonen ved steady state på 40 %. Dette anses imidlertid ikke å være en klinisk relevant forskjell.

Kjønn

Det er ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til brivaracetam med hensyn til kjønn.

Rase

Farmakokinetikken til brivaracetam var ikke signifikant påvirket av rase (kaukasisk, asiatisk) i en populasjonsfarmakokinetisk modell med pasienter med epilepsi. Antall pasienter med annen etnisk bakgrunn var begrenset.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

EC₅₀ (plasmakonsentrasjonen av brivaracetam som tilsvarer 50 % av maksimal effekt) ble beregnet til 0,57 mg/liter. Denne plasmakonsentrasjonen ligger litt over median eksponering som nås ved

brivaracetam doser på 50 mg/dag. Ytterligere reduksjon i anfallsfrekvens oppnås ved å øke dosen til 100 mg/dag, og det nås et platå ved 200 mg/dag.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De mest framtrepende effektene som ble sett i sikkerhetsfarmakologiske studier var relatert til sentralnervesystemet (hovedsakelig forbigående CNS-hemming og nedsatt spontan lokomotorisk aktivitet). Dette ble sett ved mangedobling (mer enn 50 ganger) av den farmakologisk aktive dosen av brivaracetam på 2 mg/kg. Læring og hukommelse ble ikke påvirket.

Funn som ikke er gjort i kliniske studier, men som er sett i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos hund ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk AUC, var levertoksiske effekter (hovedsakelig porfyri). Toksisitetsdata som er samlet for brivaracetam og for en strukturelt lignende forbindelse tyder imidlertid på at leverendringene hos hund er utviklet via mekanismer som ikke er relevante for mennesker. Det ble ikke sett uønskede leverendringer hos rotte og ape etter kronisk administrering av brivaracetam ved eksponering 5 og 42 ganger klinisk AUC. Hos ape oppsto CNS-symptomer (falle sammen, svekket balanse, klossete bevegelser) ved 64 ganger klinisk C_{max} . Disse effektene ble mindre uttalte over tid.

I studier av gentoksisitet er det ikke funnet mutagene eller klastogene effekter. Karsinogenitetsstudier indikerer ikke onkogen potensial hos rotte, mens økt insidens av hepatocellulære tumorer hos hannmus antas å være et resultat av en ikke-gentoksisisk virkningsmekanisme som er forbundet med fenobarbitonlignende leverenzyminduksjon, som er et kjent fenomen spesifikt for gnagere.

Brivaracetam påvirket ikke fertilitet hos hunn- eller hanndyr, og det er ikke vist teratogen potensial verken hos rotte eller kanin. Embryotoksisitet ble sett hos kanin ved doser av brivaracetam som var toksiske for morddyret med et eksponeringsnivå som var 8 ganger klinisk AUC ved maksimal anbefalt dose. Hos rotte er det vist at brivaracetam lett krysser placenta og skilles ut i brystmelk hos lakterende rotter med omtrent samme konsentrasjon som plasmanivået hos morddyret.

Brivaracetam viste ikke noe avhengighetspotensial hos rotte.

Studier med unge dyr

Hos unge rotter induserte brivaracetam skadelige effekter på utvikling (f.eks. mortalitet, kliniske tegn, redusert kroppsvekt og lavere hjernevekt) ved eksponeringsnivå 6-15 ganger klinisk AUC ved maksimal anbefalt dose. Det var ingen skadelige effekter på CNS-funksjon ved nevropatologiske undersøkelser og histopatologiske undersøkelser av hjernen. Hos unge hunder var endringene som ble indusert av brivaracetam ved et eksponeringsnivå som var 6 ganger klinisk AUC, omtrent de samme som hos voksne dyr. Det var ingen skadelige effekter i noen av standardendepunktene for utvikling og modning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitrat
Sitronsyre, vannfri (til pH-justering)
Metylparahydroksibenzoat (E 218)
Karmellosenatrium
Sukralose
Sorbitol, flytende (E 420)
Glyserol (E 422)
Bringebærsmak (propylenglykol (E 1520) 90 % - 98 %)
Renset vann.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter anbrudd: 5 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

300 ml gulbrun glassflaske (type III) med hvit, barnesikker kork (polypropylen) i en eske som også inneholder en 5 ml og 10 ml gradert doseringssprøyte til oral bruk (polypropylen, polyetylen) og en adapter til sprøyten (polyetylen).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel, ublandet eller fortynt, samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 10 mg brivaracetam.

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 50 mg brivaracetam.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 3,8 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæskeløsning, oppløsning (injeksjonsvæske/infusjonsvæske)
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Briviact er indisert som tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Brivaracetam kan initieres med enten intravenøs eller peroral administrering. Ved bytte fra peroral til intravenøs administrering eller omvendt, bør total daglig dose og doseringshyppighet opprettholdes. Brivaracetam injeksjons-/infusjonsvæske er et alternativ når peroral administrering midlertidig ikke er egnet.

Den anbefalte startdosen er enten 50 mg/dag eller 100 mg/dag, basert på legens vurdering av nødvendig reduksjon i anfall versus potensielle bivirkninger. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Ut fra pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen justeres i området 50 mg/dag til 200 mg/dag.

Det er ingen erfaring med intravenøs administrering av brivaracetam to ganger daglig i mer enn 4 dager.

Uteglemt dose

Dersom pasienten har gått glipp av én eller flere doser, anbefales det at en enkeltdose tas så snart de husker det og at neste dose tas om morgenen eller kvelden som vanlig. Det kan dermed unngås at plasmakonsentrasjonen av brivaracetam reduseres til under effektivt nivå, og dette hindrer gjennombruddsanfall.

Seponering

Dersom behandlingen med brivaracetam må seponeres, anbefales gradvis nedtrapping med 50 mg/dag hver uke. Etter 1 ukes behandling med 50 mg/dag, anbefales en siste behandlingsuke med dosen 20 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Eldre (fra og med 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). På grunn av manglende data anbefales ikke brivaracetam til pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse. Basert på data hos voksne er ingen dosejustering nødvendig hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Eksposering for brivaracetam økte hos voksne pasienter med kronisk leversykdom. Hos voksne bør en startdose på 50 mg/dag overveies. Hos barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, anbefales en startdose på 50 mg/dag. En maksimal daglig dose på 150 mg fordelt på to doser anbefales ved alle stadier av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos barn og ungdom som veier under 50 kg, anbefales en startdose på 1 mg/kg/dag. Maksimal dose bør ikke overskride 3 mg/kg/dag. Ingen kliniske data er tilgjengelige hos pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Som hos voksne er brivaracetam injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning en alternativ administrasjonsmåte for pasienter når oral administrering er midlertidig uegnet. Det er ingen erfaring med intravenøs administrering av brivaracetam to ganger daglig i en periode som varer lenger enn 4 dager.

Følgende tabell oppsummerer anbefalt dosering for barn fra og med 4 år og ungdom. Flere detaljer finnes under tabellen.

	Barn (≥ 4 år) og ungdom ≥ 50 kg	Barn (≥ 4 år) og ungdom < 50 kg
	Fordeles på 2 like doser	Fordeles på 2 like doser
Terapeutisk doseområde	50 – 200 mg/dag	1 – 4 mg/kg/dag
Anbefalt startdose	50 mg/dag (eller 100 mg/dag)*	1 mg/kg/dag (eller 2 mg/kg/dag)*
Anbefalt vedlikeholdsdose	100 mg/dag	2 mg/kg/dag

*Basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier 50 kg eller mer

Den anbefalte startdosen er 50 mg/dag. Brivaracetam kan også startes med 100 mg/dag, basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 100 mg/dag. Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 50 mg/dag og 200 mg/dag.

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier under 50 kg

Den anbefalte startdosen er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes med 2 mg/kg/dag, basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Dosen bør fordeles på to like doser som gis én gang om morgenen og én gang om kvelden. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 2 mg/kg/dag. Ut fra

pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 1 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag.

Barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av brivaracetam hos barn under 4 år har ennå ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

- Intravenøs bolus: brivaracetam kan administreres som en intravenøs bolus uten fortynning.
- Intravenøs infusjon: brivaracetam kan fortynnes i en forlikelig fortynningsvæske og administreres som en 15-minutters intravenøs infusjon (se pkt. 6.6). Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

Bolusinjeksjon eller intravenøs infusjon av brivaracetam er ikke undersøkt ved akutte tilstander; f.eks. status epilepticus, og anbefales derfor ikke ved slike tilstander.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler, inkludert brivaracetam, for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data utelukker ikke muligheten for en slik økt risiko ved bruk av brivaracetam.

Pasientene bør overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og hensiktsmessig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd. Se også pkt. 4.8, pediatrik data.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede kliniske data på bruk av brivaracetam hos pasienter som allerede har nedsatt leverfunksjon. Dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Injeksjons-/infusjonsvæsken inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig behandling med levetiracetam

Selv om antall pasienter i de kliniske studiene var begrenset, ble det ikke sett noen fordeler av brivaracetam versus placebo hos pasienter som brukte levetiracetam samtidig. Det er ikke gjort noen ytterligere funn vedrørende sikkerhet og tolerabilitet (se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

I en farmakokinetisk og farmakodynamisk interaksjonsstudie med brivaracetam 200 mg som enkeltdose og kontinuerlig infusjon av etanol 0,6 g/liter hos friske personer, var det ingen farmakokinetisk interaksjon, men brivaracetam forårsaket omtrent en fordobling av effekten av alkohol på psykomotorisk funksjon, oppmerksomhet og hukommelse. Bruk av brivaracetam sammen med alkohol anbefales ikke.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre forbindelser på farmakokinetikken til brivaracetam

Data fra studier *in vitro* tyder på at brivaracetam har et lavt interaksjonspotensial. Hovedruten for fordeling av brivaracetam er ved CYP-uavhengig hydrolyse. En annen rute for fordeling omfatter hydroksylering mediert av CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Plasmakonsentrasjonen av brivaracetam kan øke ved samtidig administrering av sterke CYP2C19-hemmere (f.eks. flukonazol, fluvoksamin), men risikoen for klinisk relevant CYP2C19-mediert interaksjon anses å være lav.

Rifampicin

Samtidig administrering av den sterke enzyminduktoren rifampicin (600 mg/dag i 5 dager) hos friske personer reduserte arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for brivaracetam med 45 %. Justering av brivaracetamdose bør vurderes ved forskrivning av til pasienter som starter eller avslutter behandling med rifampicin.

Sterkt enzyminduserende antiepileptika

Plasmakonsentrasjonen av brivaracetam reduseres ved samtidig administrering av sterkt enzyminduserende antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), men ingen dosejustering er nødvendig (se tabell 1).

Andre enzyminduktorer

Andre sterke enzyminduktorer (som prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan også redusere den systemiske eksponeringen for brivaracetam. Oppstart og avslutning av behandling med prikkperikum bør derfor gjøres med forsiktighet.

Effekt av brivaracetam på andre legemidler

Brivaracetam i doser på 50 eller 150 mg/dag påvirket ikke AUC for midazolam (metaboliseres via CYP3A4). Risikoen for klinisk relevante CYP3A4-interaksjoner anses å være lav.

Studier *in vitro* har vist at brivaracetam har liten eller ingen hemmende effekt på CYP450-isoformer unntatt CYP2C19. Brivaracetam kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Ved testing *in vitro* induerte ikke brivaracetam CYP1A1/2, men induerte CYP3A4 og CYP2B6. Det ble ikke funnet noen CYP3A4-induksjon *in vivo* (se midazolam ovenfor). CYP2B6-induksjon er ikke undersøkt *in vivo* og brivaracetam kan redusere plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP2B6 (f.eks. efavirenz). I interaksjonsstudier *in vitro* som ble utført for å bestemme potensielt hemmende effekter på transportører ble det konkludert med at det ikke var noen klinisk relevante effekter, unntatt på OAT3. Brivaracetam hemmer OAT3 *in vitro* ved en konsentrasjon som gir halv maksimal hemming som er 42 ganger høyere enn C_{max} ved høyeste kliniske dose. Brivaracetam 200 mg/dag kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som transporteres via OAT3.

Antiepileptiske legemidler

Potensielle interaksjoner mellom brivaracetam (50 mg/dag til 200 mg/dag) og andre antiepileptika ble undersøkt ved analyse av sammenslåtte data for plasmakonsentrasjonen av legemiddel fra alle fase 2-3-studiene i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av placebokontrollerte fase 2-3-studier, og i egne legemiddelinteraksjonsstudier (med følgende antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin og topiramet). Effekten av interaksjonene på plasmakonsentrasjonen er sammenfattet i tabell 1 (økning

er angitt som “↑” og reduksjon som “↓”, arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven som “AUC”, maksimal observert konsentrasjon som “C_{max}”).

Tabell 1: Farmakokinetiske interaksjoner mellom brivaracetam og andre antiepileptika

Antiepileptika gitt samtidig	Påvirkning av antiepileptika på plasmakonsentrasjonen av brivaracetam	Påvirkning av brivaracetam på plasmakonsentrasjonen av antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Karbamazepin - Ingen Karbamazepinopksid ↑ (Se nedenfor) Ingen dosejustering nødvendig.
Klobazam	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Klonazepam	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Lakosamid	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Okskarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroksyderivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Ingen
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Ingen ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Topiramet	Ingen	Ingen
Valproinsyre	Ingen	Ingen
Zonisamid	Ingen data tilgjengelig	Ingen

^a basert på en studie med administrering av en supratherapeutisk dose av brivaracetam på 400 mg/dag.

Karbamazepin

Brivaracetam er en moderat reversibel hemmer av epoksidhydrolase som resulterer i en økning i konsentrasjonen av karbamazepinopksid, en aktiv metabolitt av karbamazepin. I kontrollerte studier økte plasmakonsentrasjonen av karbamazepinopksid med gjennomsnittlig 37 %, 62 % og 98 %, med liten variabilitet ved brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. Ingen sikkerhetsrisiko ble observert. Det var ingen additiv effekt av brivaracetam og valproat på AUC for karbamazepinopksid.

Orale antikonsepsjonsmidler

Samtidig administrering av brivaracetam (100 mg/dag) og et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg) påvirket ikke farmakokinetikken for noen av substansene. Ved samtidig administrering av brivaracetamdoser på 400 mg/dag (det dobbelte av maksimal anbefalt dose) og et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), ble det sett en reduksjon i AUC for østrogen og progestin på henholdsvis 27 % og 23 %, uten at det ble sett noen effekt på hemming av ovulasjonen. Det var generelt ingen endring i konsentrasjon/tid-profilene for de endogene markørene østradiol, progesteron, luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og kjønnsormonbindende globulin (SHBG).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Legen bør diskutere familieplanlegging og prevensjon med fertile kvinner som bruker brivaracetam (se Graviditet).

Dersom en kvinne bestemmer seg for å bli gravid bør bruk av brivaracetam revurderes nøye.

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

For alle antiepileptika er det vist at hos barn av behandlede kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser to til tre ganger høyere enn frekvensen på ca. 3 % i populasjonen for øvrig. I den behandlede populasjonen er det sett en økning i misdannelser ved polyterapi, men i hvor stor grad behandlingen og/eller sykdommen er årsaken er imidlertid ikke klarlagt. Seponering av behandling med antiepileptika kan føre til forverring av sykdommen, noe som kan være skadelig for moren og fosteret.

Risiko forbundet med brivaracetam

Det er begrenset mengde data på bruk av brivaracetam hos gravide kvinner. Det er ingen data vedrørende overgang til placenta hos mennesker, men det er vist at brivaracetam lett krysser placenta hos rotte (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Det ble ikke funnet noe teratogent potensial av brivaracetam i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I kliniske studier ble brivaracetam brukt som tilleggshandling, og ved bruk sammen med karbamazepin ble det induert en doseavhengig økning i konsentrasjonen av den aktive metabolitten karbamazepinepoksid (se pkt. 4.5). Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne bestemme den kliniske betydningen av denne effekten ved graviditet.

Som et forsiktighetstiltak bør brivaracetam ikke brukes under graviditet med mindre det er klinisk nødvendig (dvs. hvis fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret).

Amming

Det er ukjent om brivaracetam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier med rotte har vist at brivaracetam skilles ut i brystmelk. Tatt i betraktning fordelene av legemidlet for moren, bør det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med brivaracetam skal avsluttes. Ved samtidig administrering av brivaracetam og karbamazepin kan mengden karbamazepinepoksid som skilles ut i morsmelk øke. Det er ikke tilstrekkelige data til å kunne avgjøre den kliniske betydningen.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effekten av brivaracetam på fertilitet hos mennesker. Det ble ikke sett noen effekt av brivaracetam på fertilitet hos rotte (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Brivaracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Den individuelle følsomheten kan variere, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet, svimmelhet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet (CNS). Pasienter bør rådes til å ikke kjøre eller bruke andre potensielt farlige maskiner før de er kjent med hvordan brivaracetam påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I alle kontrollerte og ukontrollerte studier med pasienter med epilepsi har 2388 personer fått behandling med brivaracetam. Av disse fikk 1740 behandling i ≥ 6 måneder, 1363 i ≥ 12 måneder, 923 i ≥ 24 måneder og 569 i ≥ 60 måneder (5 år).

De hyppigst rapporterte bivirkningene (>10 %) ved behandling med brivaracetam var: Somnolens (14,3 %) og svimmelhet (11,0 %). Disse var vanligvis av mild til moderat intensitet. Insidensen av

somnolens og fatigue (8,2 %) økte med økende dose. Type bivirkninger som ble rapportert i løpet av de første 7 behandlingsdagene var omtrent de samme som ble rapportert for hele behandlingsperioden.

Frekvensen av avbrutt behandling på grunn av bivirkninger var 3,5 %, 3,4 % og 4,0 % for pasienter som var randomisert til brivaracetam med doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag og 1,7 % for pasienter som var randomisert til placebo. Bivirkningene som hyppigst førte til avbrudd i brivaracetambehandlingen var svimmelhet (0,8 %) og konvulsjon (0,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som er funnet ved gjennomgang av sikkerhetsdatabasen for de tre placebokontrollerte studiene med faste doser hos personer ≥ 16 år er vist i tabellen nedenfor etter organsystem og frekvens.

Frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innen hver frekvenskategori er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger fra kliniske studier
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Influenza
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt appetitt
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Type I-hypersensitivitet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon, angst, insomni, irritabilitet
	Mindre vanlige	Selv mordstanker, psykotisk lidelse, aggresjon, agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, somnolens
	Vanlige	Konvulsjon, vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Øvre luftveisinfeksjoner, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, obstipasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni er rapportert hos 0,5 % (6/1099) av pasientene som ble behandlet med brivaracetam og 0 % (0/459) som fikk placebo. Fire av disse personene hadde reduserte nøytrofiltall i utgangspunktet, og fikk ytterligere nedgang i nøytrofiltallet etter oppstart av behandling med brivaracetam. Ingen av de seks tilfellene av nøytropeni var alvorlige. De krevde ingen spesifikk behandling og førte ikke til seponering av brivaracetam, og ingen hadde infeksjoner forbundet med dette.

Selv mordstanker er rapportert hos 0,3 % (3/1099) av pasientene som ble behandlet med brivaracetam og 0,7 % (3/459) som fikk placebo. I de kortvarige kliniske studiene med brivaracetam hos epilepsipasienter var det ingen tilfeller av fullført selv mord eller selv mordsforsøk, men begge deler ble rapportert i åpne, forlengede studier (se pkt. 4.4).

Reaksjoner som tyder på Type I-hypersensitivitet (straksreaksjoner) er rapportert hos et lite antall pasienter som har fått brivaracetam (9/3022) under klinisk utvikling.

Bivirkninger ved intravenøs administrering var generelt omtrent de samme som ved peroral administrering. Intravenøs administrering var forbundet med smerte på infusjonsstedet hos 2,8 % av pasientene.

Åpne, forlengede studier

Hos pasienter som ble fulgt opp i åpne, forlengede studier i opptil 8 år, var sikkerhetsprofilen omtrent den samme som i de kortvarige, placebokontrollerte studiene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til brivaracetam som ble sett hos barn var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble sett hos voksne. I de åpne, ukontrollerte langtidsstudiene ble selvmordstanker rapportert hos 4,7 % av pediatriske pasienter (mer vanlig hos ungdom) sammenlignet med 2,4 % hos voksne, og atferdsforstyrrelser ble rapportert hos 24,8 % hos pediatriske pasienter sammenlignet med 15,1 % hos voksne. De fleste hendelsene var milde eller moderate i intensitet, var ikke alvorlige og førte ikke til seponering av studielegemidlet. En bivirkning som i tillegg ble rapportert hos barn var psykomotorisk hyperaktivitet (4,7 %).

Det er begrenset mengde sikkerhetsdata fra åpne studier med barn i alderen fra 1 måned til <4 år. Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn <4 år. Det er ingen tilgjengelige data for nyfødte.

Eldre

Av de 130 eldre personene som ble inkludert i fase 2/3 av utviklingsprogrammet for brivaracetam (44 med epilepsi), var 100 i alderen 65-74 år og 30 i alderen 75-84 år. Sikkerhetsprofilen hos eldre ser ut til å være omtrent den samme som hos yngre, voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering av brivaracetam hos mennesker. Somnolens og svimmelhet er rapportert hos en frisk person som tok en enkeltdose brivaracetam på 1400 mg.

Behandling av overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering av brivaracetam. Behandling av overdosering bør omfatte generelle understøttende tiltak. Siden mindre enn 10 % av brivaracetam utskilles i urin, forventes ikke hemodialyse å øke clearance av brivaracetam i betydelig grad (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03A X23

Virkningsmekanisme

Brivaracetam har en høy og selektiv affinitet for synaptisk vesikkelprotein 2A (SV2A), et transmembranglykoprotein som finnes presynaptisk i nevroner og i endokrine celler. Selv om det gjenstår å klargjøre den eksakte rollen til dette proteinet, er det vist at det modulerer eksocytose av neurotransmittere. Binding til SV2A antas å være den primære mekanismen for den antikonvulsive effekten av brivaracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av brivaracetam ved tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall ble fastlagt i tre randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, fastdose-, multisenterstudier med personer fra og med 16 år. Den daglige dosen av brivaracetam var i området 5-200 mg/dag i disse studiene. Alle studiene hadde en 8-ukers baselineperiode etterfulgt av en 12-ukers behandlingsperiode uten opptitrering. 1558 pasienter fikk studielegemiddel, hvorav 1099 fikk brivaracetam.

Inklusjonskriteriene i studiene krevde at pasientene hadde ukontrollerte partielle epileptiske anfall til tross for behandling med enten ett eller to andre antiepileptika. Pasientene måtte ha minst 8 partielle epileptiske anfall i løpet av baselineperioden. De primære endepunktene i fase 3-studiene var prosentvis reduksjon i frekvensen av partielle epileptiske anfall i forhold til placebo og 50 % responsrate basert på 50 % reduksjon i frekvensen av partielle epileptiske anfall fra baseline.

De antiepileptiske legemidlene som var hyppigst brukt ved inklusjon i studien var karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), okskarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), fenytoin (10,2 %) og levetiracetam (9,8 %). Median anfallsfrekvens ved baseline var samlet sett for de tre studiene 9 anfall i løpet av 28 dager. Pasientene hadde en gjennomsnittlig varighet av epilepsi på ca. 23 år.

Et sammendrag av effektresultatene er gitt i Tabell 2. Samlet sett ble det vist effekt av brivaracetam ved tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall hos pasienter fra og med 16 år ved 50-200 mg/dag.

Tabell 2: De viktigste effektresultatene for frekvens av partielle epileptiske anfall i løpet av 28 dager

Studie	Placebo	Brivaracetam * Statistisk signifikant (p-verdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Studie N01253⁽¹⁾	n=96	n=101		
50 % responsrate	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % responsrate	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % responsrate	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserte pasienter som fikk minst én dose studielegemiddel

~ Dose er ikke undersøkt

* Statistisk signifikant

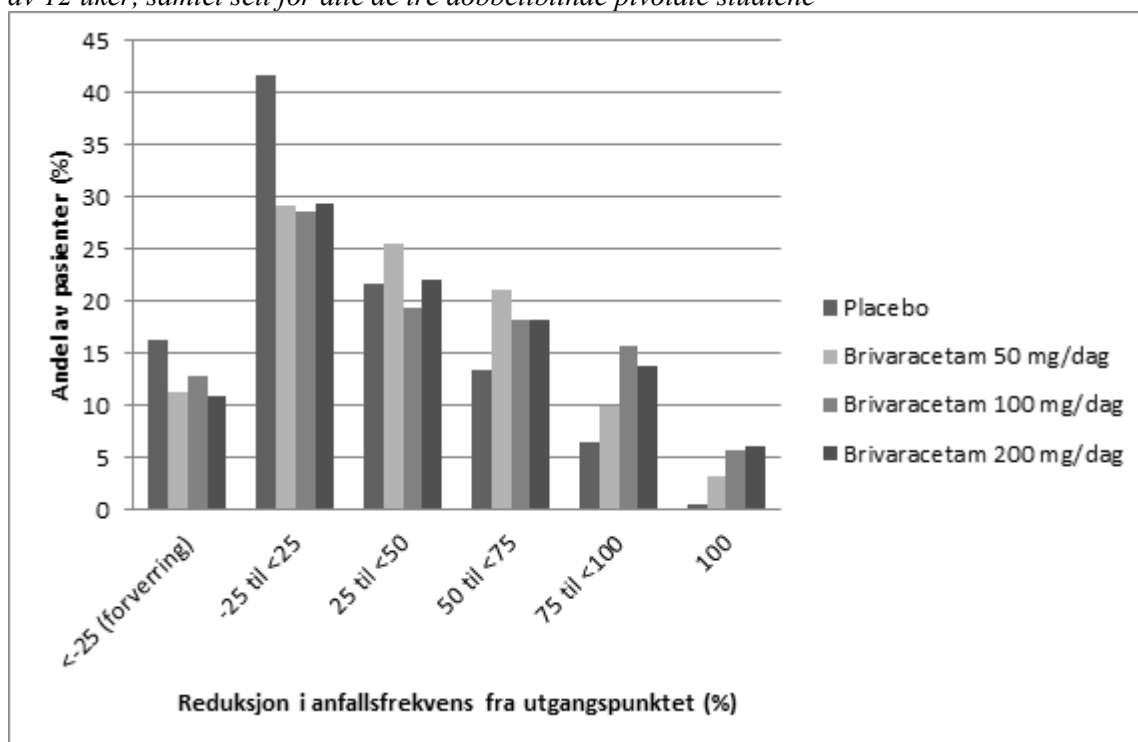
⁽¹⁾ Ca. 20 % av pasientene fikk samtidig behandling med levetiracetam

⁽²⁾ Resultatet for primærendepunktet i N01252 var ikke statistisk signifikant i den sekvensielle testprosedyren. Dosen 100 mg/dag var nominelt signifikant.

I de kliniske studiene var reduksjon i anfallsfrekvens sammenlignet med placebo større med dosen 100 mg/dag enn med 50 mg/dag. Med unntak av en doseavhengig økning i insidensen av somnolens og fatigue hadde brivaracetam 50 mg/dag og 100 mg/dag omtrent den samme sikkerhetsprofilen, inkludert CNS-relaterte bivirkninger og ved langvarig bruk.

Figur 1 viser prosentandelen av pasientene (pasienter som fikk levetiracetam samtidig er ekskludert) kategorisert etter reduksjon i frekvens av partielle epileptiske anfall fra baseline til 28 dager for alle de tre studiene. Pasienter med en økning i partielle epileptiske anfall på mer enn 25 % er vist til venstre som "forverring". Pasientene med en prosentvis forbedring i frekvensen av partielle epileptiske anfall fra baseline er vist i de fire kategoriene til høyre. Prosentandelen av pasientene med minst 50 % reduksjon i anfallsfrekvensen var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % og 37,8 % for henholdsvis placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag.

Figur 1: Andelen av pasienter kategorisert ut fra anfallsrespons for brivaracetam og placebo i løpet av 12 uker, samlet sett for alle de tre dobbeltblinde pivotale studiene



I en sammenslått analyse av de tre pivotale studiene ble det ikke sett forskjeller i effekt (målt som 50 % responsrate) innenfor doseområdet 50-200 mg/dag da brivaracetam ble kombinert med induserende eller ikke-induserende antiepileptika. I kliniske studier ble 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) og 4,0 % (10/249) av pasientene på brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag anfallsfrie i løpet av den 12 uker lange behandlingsperioden sammenlignet med 0,5 % (2/418) for placebo.

Ved behandling med brivaracetam er det sett forbedring i median prosentvis reduksjon av anfallsfrekvens i løpet av 28 dager hos pasienter med type IC-anfall (sekundære, generaliserte tonisk-kloniske anfall) ved baseline (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) og 82,1 % (n=75) hos pasienter som fikk brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag sammenlignet med placebo 33,3 % (n=115)).

Effekten av brivaracetam som monoterapi er ikke fastslått. Brivaracetam anbefales ikke som monoterapi.

Behandling med levetiracetam

I to randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studier ble levetiracetam gitt som et samtidig antiepileptikum hos ca. 20 % av pasientene. Selv om antall pasienter var begrenset, ble det ikke sett noen nytte av brivaracetam versus placebo hos pasienter som brukte levetiracetam samtidig. Dette kan gjenspeile konkurranse om bindingssetet SV2A. Det ble ikke gjort noen ytterligere funn vedrørende sikkerhet og tolerabilitet.

I en tredje studie viste en forhåndsspesifisert analyse en effekt som var større enn placebo for 100 mg/dag og 200 mg/dag hos pasienter som tidligere hadde vært eksponert for levetiracetam. Den lavere effekten som ble sett hos disse pasientene sammenlignet med pasienter som ikke tidligere hadde fått levetiracetam skyldes sannsynligvis at det var brukt et høyere antall tidligere antiepileptika og høyere anfallsfrekvens ved baseline.

Eldre (fra og med 65 år)

I de tre pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerte studiene ble det inkludert 38 eldre pasienter i alderen 65-80 år. Selv om det er begrenset mengde data var effekten sammenlignbar med den hos yngre pasienter.

Åpne, forlengede studier

Samlet for alle studiene ble 81,7 % av pasientene som fullførte randomiserte studier inkludert i de langvarige, åpne, forlengede studiene. Fra inklusjon i de randomiserte studiene var 5,3 % av personene som var eksponert for brivaracetam i 6 måneder (n=1500) anfallsfrie sammenlignet med 4,6 % og 3,7 % for personer som var eksponert i henholdsvis 12 måneder (n=1188) og 24 måneder (n=847). En høyere andel av personene (26 %) avbrøt imidlertid de åpne studiene på grunn av manglende effekt. En skjevhet i seleksjon kan ha forekommet, ettersom personene som fortsatte i studien responderte bedre enn de som avsluttet før fullført studie.

Pediatrik populasjon

Hos barn på 4 år og eldre har partielle epileptiske anfall et tilsvarende klinisk uttrykk som hos ungdom og voksne. Erfaringen med epilepsilegemidler antyder at resultatene fra effektstudier hos voksne kan ekstrapoleres til barn ned til 4 år, forutsatt at dosetilpasningene for barn er fastslått og sikkerhet er vist (se pkt. 5.2 og 4.8). Doser til pasienter fra og med 4 år ble bestemt ut fra dosetilpasninger basert på vekt og ble fastslått for å oppnå tilsvarende plasmakonsentrasjoner som observeres hos voksne som tar effektive doser (pkt. 5.2).

En langvarig, ukontrollert, åpen sikkerhetsstudie inkluderte barn (fra og med 4 år til under 16 år) som fortsatte behandlingen etter å ha fullført farmakokinetikkstudien (se pkt. 5.2) og barn som ble direkte inkludert i sikkerhetsstudien. Barn som ble inkludert direkte fikk en startdose med brivaracetam på 1 mg/kg/dag, og avhengig av respons og tolerabilitet ble dosen økt opptil 5 mg/kg/dag ved å doble dosen med ukentlige intervaller. Ingen barn mottok en dose på over 200 mg/dag. For barn som veide 50 kg eller mer var startdosen med brivaracetam 50 mg/dag, og avhengig av respons og tolerabilitet ble dosen økt opp til maksimalt 200 mg/dag med ukentlige trinn på 50 mg/dag.

Fra sammenslåtte data fra åpne studier av sikkerhet og farmakokinetikk ved tilleggsbehandling fikk 149 barn med partielle epileptiske anfall brivaracetam, og av disse ble 116 behandlet i ≥ 6 måneder, 107 i ≥ 12 måneder, 58 i ≥ 24 måneder og 28 i ≥ 36 måneder.

Effekt og tolerabilitet av brivaracetam er ikke fastslått hos pediatriske pasienter på under 4 år (se pkt. 4.2). Brivaracetam ble undersøkt hos disse pasientene i en kortvarig, åpen farmakokinetikkstudie og en pågående åpen, forlenget studie, med 16 personer i alderen 1 måned til <4 år (se pkt. 5.2).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med brivaracetam i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved epilepsi med partielle epileptiske anfall.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter, mikstur, oppløsning og injeksjonsvæske, oppløsning viser samme AUC, mens maksimal plasmakonsentrasjon er litt høyere etter intravenøs administrering.

Brivaracetam viser lineær og tidsuavhengig farmakokinetikk med liten intra- og interindividuell variasjon, og egenskapene omfatter fullstendig absorpsjon, svært lav proteinbinding, renal utskillelse etter omfattende biotransformasjon og farmakologisk inaktive metabolitter.

Absorpsjon

Brivaracetam absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrering, og den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 100 %. Median t_{max} for tabletter tatt uten mat er 1 time (t_{max} ligger i området 0,25-3 timer).

Samtidig administrering av et fettrikt måltid reduserte absorpsjonshastigheten (median t_{max} 3 timer) og reduserte maksimal plasmakonsentrasjon (nedgang på 37 %) av brivaracetam, mens omfanget av absorpsjonen var uendret.

Distribusjon

Brivaracetam bindes svakt (≤ 20 %) til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er 0,5 liter/kg, en verdi som ligger tett opptil verdien for kroppens totale vannfase.

På grunn av fettløseligheten (Log P) er cellemembranpermeabiliteten for brivaracetam høy.

Biotransformasjon

Brivaracetam metaboliseres primært ved hydrolyse av amiddelen med dannelse av den korresponderende karboksylsyren (ca. 60 % av eliminasjonen) og sekundært ved hydroksylering av propylsidekjeden (ca. 30 % av eliminasjonen). Hydrolysen av amiddelen som fører til dannelse av karboksylsyremetabolitten (34 % av dosen i urin) skjer ved hjelp av hepatisk og ekstrahepatisk amidase. *In vitro* medieres hydroksylering av brivaracetam hovedsakelig via CYP2C19. Begge metabolittene metaboliseres videre med dannelse av den samme hydroksylsyren, som hovedsakelig dannes ved hydroksylering av propylsidekjeden på karboksylsyremetabolitten (hovedsakelig via CYP2C9). *In vivo* er produksjonen av hydroksymetabolitten hos mennesker med ineffektive mutasjoner av CYP2C19 redusert til en tittel, mens brivaracetam er økt med 22 % eller 42 % hos personer med mutasjon i ett eller begge alleler. De tre metabolittene er ikke farmakologisk aktive.

Eliminasjon

Brivaracetam elimineres hovedsakelig ved metabolisering og ved utskillelse i urin. Mer enn 95 % av dosen, inkludert metabolittene, skilles ut i urin innen 72 timer etter inntak. Mindre enn 1 % av dosen skilles ut i feces og mindre enn 10 % av brivaracetam skilles ut uendret i urin. Terminal halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) er ca. 9 timer. Total plasmaclearance hos pasienter er beregnet til 3,6 liter/time.

Linearitet

Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen fra 10 til minst 600 mg.

Legemiddelinteraksjoner

Brivaracetam fjernes via ulike veier, inkludert renal utskillelse, ikke-CYP-mediert hydrolyse og CYP-medierte oksidasjoner. Brivaracetam var ikke et substrat for humant P-glykoprotein (P-gp) eller de multi-legemiddelresistente proteinene MRP1 og MRP2 *in vitro*, og sannsynligvis ikke for organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3.

I tester *in vitro* ble det vist at fordelingen av brivaracetam ikke burde bli signifikant påvirket av noen CYP-hemmere (f.eks. CYP1A, -2C8, -2C9, -2D6 og -3A4).

Brivaracetam hemmet ikke CYP1A2, -2A6, -2B6, -2C8, -2C9, -2D6 eller -3A4 eller transportørene P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 eller OCT1 ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. Brivaracetam induerte ikke CYP1A2 *in vitro*.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre (fra og med 65 år)

I en studie med eldre personer (i alderen 65-79 år, med kreatininclearance 53-98 ml/minutt/1,73 m²) som fikk brivaracetam 400 mg/dag to ganger daglig, var halveringstiden av brivaracetam i plasma henholdsvis 7,9 timer og 9,3 timer i gruppene 65-75 år og >75 år. Plasmaclearance av brivaracetam ved steady state var omtrent den samme (0,76 ml/minutt/kg) som hos unge, friske menn (0,83 ml/minutt/kg) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt/1,73 m² og som ikke hadde behov for dialyse) ble det vist at AUC for brivaracetam økte moderat (+21 %) sammenlignet med friske kontroller, mens AUC for syre-, hydrokso- og hydroksysyremetabolitten økte henholdsvis 3, 4 og 21 ganger. Renal clearance av disse inaktive metabolittene ble redusert til en tittel. Det ble ikke gjort noen funn vedrørende sikkerheten av hydroksysyremetabolitten i prekliniske studier. Brivaracetam er ikke undersøkt hos pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

I en farmakokinetikkstudie med personer med levercirrhose (Child-Pugh grad A, B og C) ble det vist omtrent lik økning i eksponering for brivaracetam uavhengig av sykdommens alvorlighetsgrad (50 %, 57 % og 59 %) sammenlignet med matchede friske kontroller (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

I en farmakokinetikkstudie med en 3 ukers evalueringperiode og ukentlig fast 3-trinns opptitrering med brivaracetam mikstur ble 99 personer i alderen 1 måned til <16 år evaluert. Brivaracetam ble administrert med ukentlige doseøkninger på ca. 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag. Alle doser ble justert etter kroppsvekt og overskred ikke maksimal dose på 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. På slutten av evalueringperioden kunne deltakerne være kvalifiserte for opptak i en langvarig oppfølgingsstudie med sin sist mottatte dose (se pkt. 4.8). Plasmakonsentrasjonene var proporsjonale med dosene i alle aldersgrupper. En populasjonsfarmakokinetisk modell tydet på at dosen på 2,0 mg/kg to ganger daglig gir den samme gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen ved steady state som hos voksne som får 100 mg to ganger daglig. Anslått plasmaclearance var 1,61 liter/time, 2,18 liter/time og 3,19 liter/time for barn som veide henholdsvis 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning ble plasmaclearance anslått til 3,58 liter/time hos voksne pasienter (70 kg kroppsvekt).

Det er for tiden ingen kliniske data tilgjengelige for nyfødte.

Kroppsvekt

For en kroppsvekt i området 46-115 kg er det beregnet en reduksjon i plasmakonsentrasjonen ved steady state på 40 %. Dette anses imidlertid ikke å være en klinisk relevant forskjell.

Kjønn

Det er ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til brivaracetam med hensyn til kjønn.

Rase

Farmakokinetikken til brivaracetam var ikke signifikant påvirket av rase (kaukasisk, asiatisk) i en populasjonsfarmakokinetisk modell med pasienter med epilepsi. Antall pasienter med annen etnisk bakgrunn var begrenset.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

EC₅₀ (plasmakonsentrasjonen av brivaracetam som tilsvarer 50 % av maksimal effekt) ble beregnet til 0,57 mg/liter. Denne plasmakonsentrasjonen ligger litt over median eksponering som nås ved

brivaracetam doser på 50 mg/dag. Ytterligere reduksjon i anfallsfrekvens oppnås ved å øke dosen til 100 mg/dag, og det nås et platå ved 200 mg/dag.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De mest framtrepende effektene som ble sett i sikkerhetsfarmakologiske studier var relatert til sentralnervesystemet (hovedsakelig forbigående CNS-hemming og nedsatt spontan lokomotorisk aktivitet). Dette ble sett ved mangedobling (mer enn 50 ganger) av den farmakologisk aktive dosen av brivaracetam på 2 mg/kg. Læring og hukommelse ble ikke påvirket.

Funn som ikke er gjort i kliniske studier, men som er sett i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos hund ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk AUC, var levertoksiske effekter (hovedsakelig porfyri). Toksisitetsdata som er samlet for brivaracetam og for en strukturelt lignende forbindelse tyder imidlertid på at leverendringene hos hund er utviklet via mekanismer som ikke er relevante for mennesker. Det ble ikke sett uønskede leverendringer hos rotte og ape etter kronisk administrering av brivaracetam ved eksponering 5 og 42 ganger klinisk AUC. Hos ape oppsto CNS-symptomer (falle sammen, svekket balanse, klossete bevegelser) ved 64 ganger klinisk C_{max} . Disse effektene ble mindre uttalte over tid.

I studier av gentoksisitet er det ikke funnet mutagene eller klastogene effekter. Karsinogenitetsstudier indikerer ikke onkogen potensial hos rotte, mens økt insidens av hepatocellulære tumorer hos hannmus antas å være et resultat av en ikke-gentoksisisk virkningsmekanisme som er forbundet med fenobarbitonlignende leverenzyminduksjon, som er et kjent fenomen spesifikt for gnagere.

Brivaracetam påvirket ikke fertilitet hos hunn- eller hanndyr, og det er ikke vist teratogen potensial verken hos rotte eller kanin. Embryotoksisitet ble sett hos kanin ved doser av brivaracetam som var toksiske for mordyret med et eksponeringsnivå som var 8 ganger klinisk AUC ved maksimal anbefalt dose. Hos rotte er det vist at brivaracetam lett krysser placenta og skilles ut i brystmelk hos lakterende rotter med omtrent samme konsentrasjon som plasmanivået hos mordyret.

Brivaracetam viste ikke noe avhengighetspotensial hos rotte.

Studier med unge dyr

Hos unge rotter induserte brivaracetam skadelige effekter på utvikling (f.eks. mortalitet, kliniske tegn, redusert kroppsvekt og lavere hjernevekt) ved eksponeringsnivå 6-15 ganger klinisk AUC ved maksimal anbefalt dose. Det var ingen skadelige effekter på CNS-funksjon ved nevropatologiske undersøkelser og histopatologiske undersøkelser av hjernen. Hos unge hunder var endringene som ble indusert av brivaracetam ved et eksponeringsnivå som var 6 ganger klinisk AUC, omtrent de samme som hos voksne dyr. Det var ingen skadelige effekter i noen av standardendepunktene for utvikling og modning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetat (-trihydrat)
Eddiksyre, konsentrert (til pH-justering)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Brivaracetam injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, er fysisk forlikelig og kjemisk stabil i 24 timer når den blandes med fortynningsvæsker angitt i pkt. 6.6 og oppbevares i PVC- eller polyolefinposer ved temperaturer opptil 25 °C. Av mikrobiologiske årsaker skal preparatet brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, er pakket i hetteglass av glass (type I) med nominell kapasitet på 6 ml, med silikonbelagte brombutylgummipropper, forseglet med en avrivbar hette av aluminium/polypropylen. Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder et uttrekkbart volum på minst 5,0 ml injeksjons-/infusjonsvæske.

Hver eske inneholder 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet er kun til engangsbruk, all ubrukt oppløsning skal kastes.

Preparat som inneholder partikler eller er misfarget skal ikke brukes.

Brivaracetam injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, er fysisk forlikelig og kjemisk stabil ved blanding med følgende fortynningsvæsker:

Fortynningsvæsker

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 10 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/004 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

briviact 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**INDRE ESKE I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER Å 56 FILMDRASJERTE TABLETTER)
(UTEN BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 10 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 10 mg tabletter
brivaracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ukedager: Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

(ikke for pakningsstørrelsene 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 25 mg filmdrasjerte tablett
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tablett)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tablett
56 filmdrasjerte tablett
100 x 1 filmdrasjerte tablett
14 x 1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brivact 25 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/008 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

briviact 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**INDRE ESKE I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER Å 56 FILMDRASJERTE TABLETTER)
(UTEN BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 25 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 25 mg tabletter
brivaracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ukedager: Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

(ikke for pakningsstørrelsene 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 50 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 50 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/012 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

briviact 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**INDRE ESKE I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER Å 56 FILMDRASJERTE TABLETTER)
(UTEN BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 50 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 50 mg tabletter
brivaracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ukedager: Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

(ikke for pakningsstørrelsene 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 75 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 75 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/016 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

briviact 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**INDRE ESKE I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER Å 56 FILMDRASJERTE TABLETTER)
(UTEN BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 75 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

briviact 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 75 mg tabletter
brivaracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ukedager: Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

(ikke for pakningsstørrelsene 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 100 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 100 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/020 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

briviact 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**INDRE ESKE I MULTIPAKNING (3 PAKNINGER Å 56 FILMDRASJERTE TABLETTER)
(UTEN BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 100 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Utelatt fra eske med 14 filmdrasjerte tabletter)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briviact 100 mg tabletter
brivaracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ukedager: Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

(ikke for pakningsstørrelsene 14 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE OG DEN INDRE EMBALLASJE**YTRE ESKE / FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg/ml mikstur, oppløsning
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 10 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder flytende sorbitol (E 420), propylenglykol (E 1520), natriumsitrat, karmellosenatrium, metylparahydroksybenzoat (E 218) og glyserol (E 422).

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. *(Kun på ytre eske)*

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml

To munnsprøyter (5 ml og 10 ml) følger med i esken. Sjekk med legen hvilken du skal bruke.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Sprøyte 10 ml og 5 ml *(som symboler – kun på ytre eske)*

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Brukes innen 5 måneder etter at flasken er åpnet første gang.

Åpnet dato *(Kun på ytre eske)*

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60 (*adresse kun på ytre eske*)
B-1070 Bruxelles
Belgia (*navn og adresse kun på ytre eske, logo på eske og etikett*)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/021

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

briviact 10 mg/ml (*Kun på ytre eske*)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet (*Kun på ytre eske*)

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

(*Kun på ytre eske*)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Briviact 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
brivaracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske inneholder 10 mg brivaracetam.
1 hetteglass med 5 ml inneholder 50 mg brivaracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumacetat (-trihydrat), natriumklorid.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 mg/5 ml
10 hetteglass injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1073/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

<Fritatt fra krav om blindeskrift>

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Briviact 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske
brivaracetam
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg/5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Briviact 10 mg filmdrasjerte tabletter
Briviact 25 mg filmdrasjerte tabletter
Briviact 50 mg filmdrasjerte tabletter
Briviact 75 mg filmdrasjerte tabletter
Briviact 100 mg filmdrasjerte tabletter
brivaracetam

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Briviact er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Briviact
3. Hvordan du bruker Briviact
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Briviact
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Briviact er og hva det brukes mot

Hva Briviact er

Briviact inneholder virkestoffet brivaracetam. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles “antiepileptika”. Disse legemidlene brukes til behandling av epilepsi.

Hva Briviact brukes mot

- Briviact brukes til voksne, ungdom og barn fra og med 4 år.
- Det brukes for å behandle en form for epilepsi som gir “partielle epileptiske anfall med eller uten en sekundær generalisering”.
- Partielle epileptiske anfall er anfall som først bare påvirker den ene siden av hjernen. Disse partielle epileptiske anfallene kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen. Dette kalles “sekundær generalisering”.
- Du får dette legemidlet for å redusere antall anfall.
- Briviact brukes sammen med andre legemidler mot epilepsi.

2. Hva du må vite før du bruker Briviact

Bruk ikke Briviact:

- dersom du er allergisk overfor brivaracetam, andre pyrrolidonderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Briviact dersom:

- du har tanker om å skade deg selv eller ta ditt eget liv. Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som Briviact, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt legen din øyeblikkelig dersom du på noe tidspunkt har slike tanker.
- du har problemer med leveren. Det kan hende legen må justere dosen din.

Barn

Briviact er ikke anbefalt til barn under 4 år.

Andre legemidler og Briviact

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å si fra til legen hvis du tar noen av følgende legemidler – dette fordi legen kanskje må justere dosen av Briviact:

- Rifampicin, et legemiddel som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Prikkperikum/johannesurt (kalles også Hypericum perforatum), et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon og angst, samt andre tilstander.

Inntak av Briviact sammen med alkohol

- Det anbefales å ikke bruke dette legemidlet sammen med alkohol.
- Dersom du drikker alkohol mens du bruker Briviact kan de negative effektene av alkohol øke.

Graviditet og amming

Det anbefales å ikke bruke Briviact dersom du er gravid eller ammer, fordi virkningene av Briviact på forløpet av graviditeten og det ufødte eller det nyfødte barnet ikke er kjent. Rådfør deg med legen umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke avbryt behandlingen uten at du først har snakket med legen. Avbrudd i behandlingen kan øke anfallene og skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

- Du kan føle deg søvngig, svimmel eller trøtt mens du bruker Briviact.
- Det er mest sannsynlig at disse effektene oppstår i starten av behandlingen eller etter en økning av dosen.
- Du må ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg.

Briviact inneholder laktose

Briviact filmdrasjerte tablett inneholder:

- laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor (ikke tåler) noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Briviact

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du skal ta Briviact sammen med andre legemidler mot epilepsi.

Hvor mye du skal ta

Legen vil bestemme hva som er riktig daglig dose for deg. Den daglige dosen fordeles på 2 like doser som tas én gang om morgenen og én gang om kvelden til omtrent samme tid hver dag.

Voksne, ungdom og barn som veier 50 kg eller mer

- Den anbefalte dosen er fra 25 mg til 100 mg to ganger daglig. Legen kan deretter justere dosen for å finne den dosen som er best egnet for deg.

Barn og ungdom som veier under 50 kg

- Den anbefalte dosen er fra 0,5 mg til 2 mg per kg kroppsvekt, to ganger daglig. Legen kan deretter justere dosen for å finne den dosen som er best egnet for deg.

Personer med leverproblemer

Dersom du har problemer med leveren:

- Som voksen, ungdom eller barn som veier 50 kg eller mer er maksimal dose du skal ta 75 mg to ganger daglig.
- Som barn eller ungdom som veier under 50 kg er maksimal dose du skal ta 1,5 mg per kg kroppsvekt to ganger daglig.

Hvordan du skal ta Briviact tabletter

- Svelg tablettene hele med et glass væske.
- Dette legemidlet kan tas med eller uten mat.

Hvor lenge du skal ta Briviact

Briviact brukes til langtidsbehandling. Fortsett behandlingen med Briviact til legen sier at du skal slutte.

Dersom du tar for mye av Briviact

Kontakt legen dersom du har tatt mer Briviact enn du skulle. Du kan føle deg svimmel eller søvnig.

Dersom du har glemt å ta Briviact

- Dersom du har glemt en dose, ta den så snart du husker det.
- Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.
- Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du avbryter behandling med Briviact

- Ikke slutt å ta dette legemidlet med mindre legen ber deg om det. Grunnen til dette er at antall anfall kan øke hvis behandlingen avbrytes.
- Dersom legen ber deg om å slutte å ta dette legemidlet, vil dosen bli trappet ned gradvis. Dette bidrar til å unngå at anfallene kommer tilbake eller blir verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- søvnighet eller svimmelhet

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- influensa
- veldig tretthet (utmattelse, fatigue)
- kramper, følelse av at "det går rundt" (vertigo)
- kvalme og oppkast, forstoppelse
- depresjon, angst, søvnløshet (insomni), irritabilitet
- infeksjoner i nese og svelg (som forkjølelse), hoste
- nedsatt matlyst

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- allergiske reaksjoner
- unormale tanker og/eller manglende virkelighetsoppfattelse (psykotisk lidelse), aggresjon, nervøs opphisselse (uro)
- tanker om eller forsøk på å skade deg selv eller begå selvmord: Informer legen umiddelbart
- nedsatt antall hvite blodceller (som kalles "nøytropeni") – vises i blodprøver

Ytterligere bivirkninger som forekommer hos barn

Vanlige: forekommer hos opp til 1 av 10 personer

- rastløshet og hyperaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Briviact

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Briviact

Virkestoff er brivaracetam.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg eller 100 mg brivaracetam.

Andre innholdsstoffer er:

Kjerne

Krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, betadeks, vannfri laktose, magnesiumstearat.

Drasjering

10 mg filmdrasjerte tabletter: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol 3350, talkum.

25 mg filmdrasjerte tabletter: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol 3350, talkum, gult jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172).

50 mg filmdrasjerte tabletter: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol 3350, talkum, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

75 mg filmdrasjerte tabletter: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol 3350, talkum, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172).

100 mg filmdrasjerte tabletter: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol 3350, talkum, gult jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172).

Hvordan Briviact ser ut og innholdet i pakningen

Briviact 10 mg er hvite til off-white, runde, filmdrasjerte tabletter med diameter 6,5 mm, preget med "u10" på den ene siden.

Briviact 25 mg er grå, ovale, filmdrasjerte tabletter på 8,9 mm x 5,0 mm, preget med "u25" på den ene siden.

Briviact 50 mg er gule, ovale, filmdrasjerte tabletter på 11,7 mm x 6,6 mm, preget med “u50” på den ene siden.

Briviact 75 mg er lilla, ovale, filmdrasjerte tabletter på 13,0 mm x 7,3 mm, preget med “u75” på den ene siden.

Briviact 100 mg er grønn-grå, ovale, filmdrasjerte tabletter på 14,5 mm x 8,1 mm, preget med “u100” på den ene siden.

Briviact tabletter er pakket i blisterpakninger som leveres i pappesker som inneholder enten 14, 56, 14 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter eller i multipakninger med 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter.

Alle pakningene er blistere av PVC/PCTFE – aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis i handelen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.

Tel: + 44 / (0)1753 534 655

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Briviact 10 mg/ml mikstur, oppløsning brivaracetam

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Briviact er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Briviact
3. Hvordan du bruker Briviact
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Briviact
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Briviact er og hva det brukes mot

Hva Briviact er

Briviact inneholder virkestoffet brivaracetam. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles “antiepileptika”. Disse legemidlene brukes til behandling av epilepsi.

Hva Briviact brukes mot

- Briviact brukes til voksne, ungdom og barn fra og med 4 år.
- Det brukes for å behandle en form for epilepsi som har “partielle epileptiske anfall med eller uten en sekundær generalisering”.
- Partielle epileptiske anfall er anfall som først bare påvirker den ene siden av hjernen. Disse partielle epileptiske anfalletene kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen. Dette kalles “sekundær generalisering”.
- Du får dette legemidlet for å redusere antall anfall.
- Briviact brukes sammen med andre legemidler mot epilepsi.

2. Hva du må vite før du bruker Briviact

Bruk ikke Briviact:

- dersom du er allergisk overfor brivaracetam, andre pyrrolidonderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Briviact dersom:

- du har tanker om å skade deg selv eller ta ditt eget liv. Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som Briviact, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt legen din øyeblikkelig dersom du på noe tidspunkt har slike tanker.
- du har problemer med leveren. Det kan hende legen må justere dosen din.

Barn

Briviact er ikke anbefalt til barn under 4 år.

Andre legemidler og Briviact

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å si fra til legen hvis du tar noen av følgende legemidler – dette fordi legen kanskje må justere dosen av Briviact:

- Rifampicin - et legemiddel som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Prikkperikum/johannesurt (kalles også Hypericum perforatum), et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon og angst, samt andre tilstander.

Inntak av Briviact sammen med alkohol

- Det anbefales å ikke bruke dette legemidlet sammen med alkohol.
- Dersom du drikker alkohol mens du bruker Briviact kan de negative effektene av alkohol øke.

Graviditet og amming

Det anbefales å ikke bruke Briviact dersom du er gravid eller ammer, fordi virkningene av Briviact på forløpet av graviditeten og det ufødte eller det nyfødte barnet ikke er kjent. Rådfør deg med legen umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke avbryt behandlingen uten at du først har snakket med legen. Avbrudd i behandling kan øke anfallene og skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

- Du kan føle deg søvnlig, svimmel eller trøtt mens du bruker Briviact.
- Det er mest sannsynlig at disse effektene oppstår i starten av behandlingen eller etter en økning av dosen.
- Du må ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg.

Briviact mikstur inneholder metylparahydroksybenzoat, natrium, sorbitol og propylenglykol

- Metylparahydroksybenzoat (E 218): Dette kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).
- Natrium: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr milliliter, og er så godt som "natriumfritt".
- Sorbitol (E 420) (en type sukker): Dette legemidlet inneholder 239,8 mg sorbitol i hver milliliter. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du (eller barnet ditt) har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du (eller barnet ditt) tar eller mottar dette legemidlet.
- Propylenglykol (E 1520): Dette legemidlet inneholder maksimalt 5,5 mg propylenglykol i hver milliliter.

3. Hvordan du bruker Briviact

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du skal ta Briviact sammen med andre legemidler mot epilepsi.

Hvor mye du skal ta

Legen vil bestemme hva som er riktig daglig dose for deg. Den daglige dosen fordeles på to like doser som tas én gang om morgenen og én gang om kvelden til omtrent samme tid hver dag.

Voksne, ungdom og barn som veier 50 kg eller mer

- Den anbefalte dosen er fra 25 mg til 100 mg to ganger daglig. Legen kan deretter justere dosen for å finne den dosen som er best egnet for deg.

Barn og ungdom som veier under 50 kg

- Den anbefalte dosen er fra 0,5 mg til 2 mg per kg kroppsvekt, to ganger daglig. Legen kan deretter justere dosen for å finne den dosen som er best egnet for deg.

Tabellen nedenfor viser kun eksempler på doser som du kan ta. Legen vil bestemme riktig dose for deg, avhengig av vekten din.

Vekt	Dose som tas to ganger daglig for barn fra og med 4 år som veier under 50 kg.			
	0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg	1 mg/kg = 0,1 ml/kg	1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg	2 mg/kg = 0,2 ml/kg
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

Personer med leverproblemer

Dersom du har problemer med leveren:

- Som voksen, ungdom eller barn som veier 50 kg eller mer er maksimal dose du skal ta 75 mg to ganger daglig.
- Som barn eller ungdom som veier under 50 kg er maksimal dose du skal ta 1,5 mg per kg kroppsvekt to ganger daglig.

Hvordan du skal ta Briviact mikstur

- Du kan ta Briviact mikstur slik den er, eller du kan fortynne den i vann eller saft like før den svelges.
- Legemidlet kan tas med eller uten mat.

Bruksanvisning for pasienter eller pårørende:

To munnsprøyter følger med i esken. Sjekk med legen hvilken du skal bruke.

- Hvis du veier under 20 kg, skal du bruke 5 ml munnsprøyte som følger med i esken for å sikre nøyaktig dosering.
- Hvis du veier 20 kg eller mer, vil legen anbefale bruk av 5 ml munnsprøyte eller 10 ml munnsprøyte som er med i esken for å sikre nøyaktig dosering.

5 ml doseringssprøyte til oral bruk	10 ml doseringssprøyte til oral bruk
5 ml munnsprøyte har 2 overlappende graderinger: i trinn på 0,25 ml og i trinn på 0,1 ml.	10 ml munnsprøyte har kun én gradering i trinn på 0,25 ml.

- Åpne flasken: trykk på korken og vri den mot klokken (figur 1).



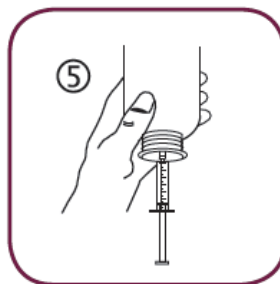
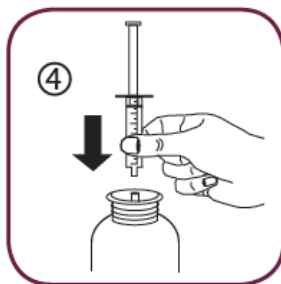
Følg disse trinnene første gang du bruker Briviact:

- Ta adapteren av munnsprøyten (figur 2).
- Sett adapteren inn i toppen av flasken (figur 3). Sørg for at den sitter godt fast. Du trenger ikke å fjerne adapteren etter bruk.

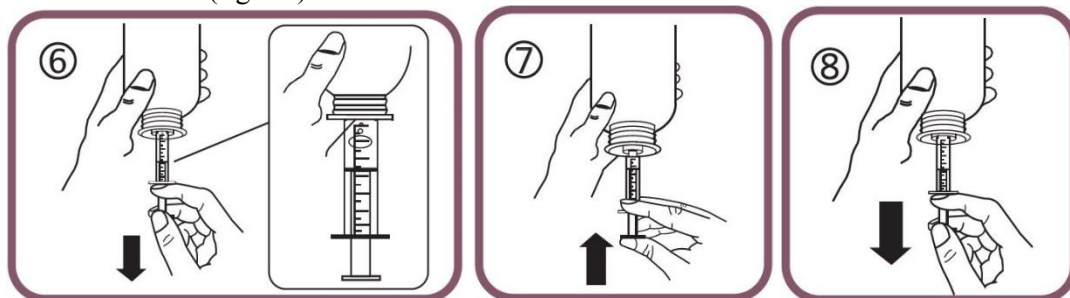


Følg disse trinnene hver gang du bruker Briviact:

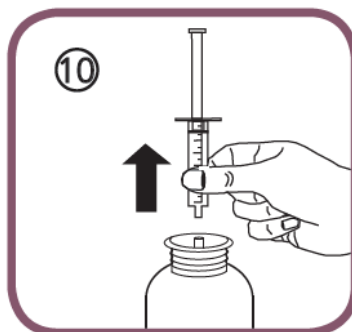
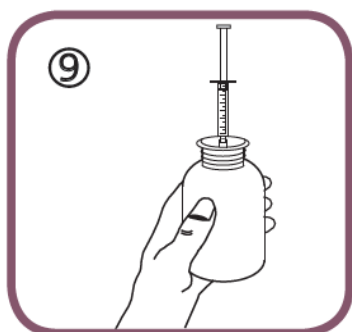
- Sett sprøyten inn i åpningen på adapteren (figur 4).
- Snu flasken opp-ned (figur 5).



- Hold flasken opp-ned med den ene hånden og bruk den andre til å fylle sprøyten.
- Trekk stempelet ned for å fylle sprøyten med en liten mengde av oppløsningen (figur 6).
- Skyv deretter stemplet oppover for å fjerne eventuelle luftbobler (figur 7).
- Trekk stemplet ned til merket på sprøyten som tilsvarer dosen i milliliter (ml) som legen har forskrevet (figur 8).

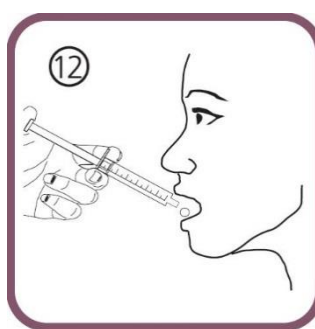
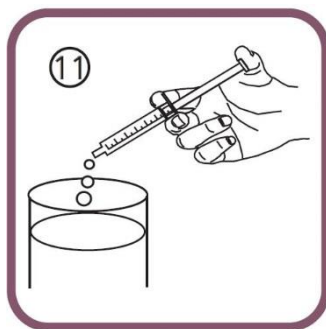


- Snu flasken slik at den står riktig vei (figur 9).
- Ta sprøyten ut av adapteren (figur 10).



Du kan drikke legemidlet på to måter:

- tøm innholdet i sprøyten i vann (eller juice) ved å skyve stempelet ned til bunnen på sprøyten (figur 11) – du må da drikke alt vannet (tilsett akkurat nok til at det blir lett å drikke) **eller**
- drikk miksturen direkte fra sprøyten uten vann – drikk alt innholdet i sprøyten (figur 12).



- Lukk flasken med skrukorken av plast (du trenger ikke å fjerne adapteren).
- Vask sprøyten kun med vann (figur 13).
- Oppbevar flasken, sprøyten og pakningsvedlegget i esken.



Hvor lenge du skal ta Briviact

Briviact brukes til langtidsbehandling. Fortsett behandlingen med Briviact til legen sier at du skal slutte.

Dersom du tar for mye av Briviact

Kontakt legen dersom du har tatt mer Briviact enn du skulle. Du kan føle deg svimmel eller søvning.

Dersom du har glemt å ta Briviact

- Dersom du har glemt en dose, ta den så snart du husker det.
- Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.
- Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du avbryter behandling med Briviact

- Ikke slutt å ta dette legemidlet med mindre legen ber deg om det. Grunnen til dette er at antall anfall kan øke hvis behandlingen avbrytes.
- Dersom legen ber deg om å slutte å ta dette legemidlet, vil dosen bli trappet ned gradvis. Dette bidrar til å unngå at anfallene kommer tilbake eller blir verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- søvnighet eller svimmelhet

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- influensa
- veldig tretthet (utmattelse, fatigue)
- kramper, følelse av at "det går rundt" (vertigo)
- kvalme og oppkast, forstoppelse
- depresjon, angst, søvnløshet (insomni), irritabilitet
- infeksjoner i nese og svelg (som forkjølelse), hoste
- nedsatt matlyst

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- allergiske reaksjoner
- unormale tanker og/eller manglende virkelighetsfølelse (psykotisk lidelse), aggresjon, nervøs opphisselse (uro)

- tanker om eller forsøk på å skade deg selv eller begå selvmord: Informer legen umiddelbart
- nedsatt antall hvite blodceller (som kalles "nøytropeni") – vises i blodprøver

Ytterligere bivirkninger som forekommer hos barn

Vanlige: forekommer hos opp til 1 av 10 personer

- rastløshet og hyperaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Briviact

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på flasken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Skal brukes innen 5 måneder etter at flasken er åpnet første gang.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Briviact

Virkestoff er brivaracetam.

Hver milliliter (ml) inneholder 10 milligram (mg) brivaracetam.

Andre innholdsstoffer er: natriumsitrat, vannfri sitronsyre, metylparahydroksybenzoat (E 218), karmellosenatrium, sukralose, flytende sorbitol (E 420), glyserol (E 422), bringebærsmak (propylenglykol (E 1520) 90 % - 98 %), rensset vann.

Hvordan Briviact ser ut og innholdet i pakningen

Briviact 10 mg/ml mikstur, oppløsning er en lett viskøs, klar, fargeløs til gulaktig væske.

Glassflasken med 300 ml Briviact er pakket i en eske som inneholder en 10 ml munnsprøyte og en 5 ml munnsprøyte og en adapter til sprøyten.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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.
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)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Briviact 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning brivaracetam

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Briviact er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Briviact
3. Hvordan du bruker Briviact
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Briviact
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Briviact er og hva det brukes mot

Hva Briviact er

Briviact inneholder virkestoffet brivaracetam. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles “antiepileptika”. Disse legemidlene brukes til behandling av epilepsi.

Hva Briviact brukes mot

- Briviact brukes til voksne, ungdom og barn fra og med 4 år.
- Det brukes for å behandle en form for epilepsi som har “partielle epileptiske anfall med eller uten en sekundær generalisering”.
- Partielle epileptiske anfall er anfall som først bare påvirker den ene siden av hjernen. Disse partielle epileptiske anfalletene kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen. Dette kalles “sekundær generalisering”.
- Du får dette legemidlet for å redusere antall anfall. Briviact brukes sammen med andre legemidler mot epilepsi.

2. Hva du må vite før du bruker Briviact

Bruk ikke Briviact:

- dersom du er allergisk overfor brivaracetam, andre pyrrolidonderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Briviact dersom:

- du har tanker om å skade deg selv eller ta ditt eget liv. Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som Briviact, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt legen din øyeblikkelig dersom du på noe tidspunkt har slike tanker.
- du har problemer med leveren. Det kan hende legen må justere dosen din.

Barn

Briviact er ikke anbefalt til barn under 4 år.

Andre legemidler og Briviact

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å si fra til legen hvis du tar noen av følgende legemidler – dette fordi legen kanskje må justere dosen av Briviact:

- Rifampicin, et legemiddel som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Prickperikum/johannesurt (kalles også Hypericum perforatum), et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon og angst, samt andre tilstander.

Inntak av Briviact sammen med alkohol

- Det anbefales å ikke bruke dette legemidlet sammen med alkohol.
- Dersom du drikker alkohol mens du bruker Briviact kan de negative effektene av alkohol øke.

Graviditet og amming

Det anbefales å ikke bruke Briviact dersom du er gravid eller ammer, fordi virkningene av Briviact på forløpet av graviditeten og det ufødte eller det nyfødte barnet ikke er kjent. Rådfør deg med legen umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke avbryt behandlingen uten at du først har snakket med legen. Avbrudd i behandlingen kan øke anfallene og skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

- Du kan føle deg søvning, svimmel eller trøtt mens du bruker Briviact.
- Det er mest sannsynlig at disse effektene oppstår i starten av behandlingen eller etter en økning av dosen.
- Du må ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg.

Briviact inneholder natrium

Briviact injeksjons-/infusjonsvæske mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Briviact

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du skal ta Briviact sammen med andre legemidler mot epilepsi.

- Når du begynner å bruke dette legemidlet, starter du med Briviact som skal svelges (som tablett eller mikstur) eller du får det som en injeksjon eller infusjon.
- Briviact injeksjons-/infusjonsvæske brukes i en kort periode når du ikke er i stand til å svelge Briviact.
- Du kan bytte mellom å ta Briviact som skal svelges og å bruke injeksjons-/infusjonsvæsken, og omvendt.

Hvor mye som blir gitt til deg

Legen vil bestemme hva som er riktig daglig dose for deg. Den daglige dosen fordeles på to like doser som tas én gang om morgenen og én gang om kvelden til omtrent samme tid hver dag.

Voksne, ungdom og barn som veier 50 kg eller mer

- Den anbefalte dosen er fra 25 mg til 100 mg to ganger daglig. Legen kan deretter justere dosen for å finne den dosen som er best egnet for deg.

Barn og ungdom som veier under 50 kg

- Legen kan foreskrive injeksjoner for bare noen få dager hvis du ikke kan ta legemidlet via munnen.
- Den anbefalte dosen er fra 0,5 mg til 2 mg per kg kroppsvekt, to ganger daglig. Legen kan deretter justere dosen for å finne den dosen som er best egnet for deg.

Personer med leverproblemer

Dersom du har problemer med leveren:

- Som voksen, ungdom eller barn som veier 50 kg eller mer er maksimal dose du skal ta 75 mg to ganger daglig.
- Som barn eller ungdom som veier under 50 kg, er maksimal dose du skal ta 1,5 mg per kg kroppsvekt to ganger daglig.

Hvordan Briviact gis

Briviact gis som en injeksjon eller infusjon i en blodåre av en lege eller sykepleier. Legemidlet injiseres langsomt inn i blodåren eller gis som en infusjon (drypp) i løpet av 15 minutter.

Hvor lenge du skal få Briviact

- Legen vil bestemme hvor mange dager du skal få injeksjoner eller infusjoner.
- Til langvarig behandling med Briviact vil legen be deg om å bruke Briviact tabletter eller mikstur.

Dersom du har fått for mye av Briviact

Kontakt legen umiddelbart dersom du tror at du har fått mer Briviact enn du skulle.

Dersom du avbryter behandling med Briviact

- Ikke slutt å bruke dette legemidlet med mindre legen sier det. Grunnen til dette er at antall anfall kan øke hvis behandlingen avbrytes.
- Dersom legen ber deg om å slutte å bruke dette legemidlet, vil dosen bli trappet ned gradvis. Dette bidrar til å unngå at anfallene kommer tilbake eller blir verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- søvnighet eller svimmelhet

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- influensa
- veldig tretthet (utmattelse, fatigue)
- kramper, følelse av at "det går rundt" (vertigo)
- kvalme og oppkast, forstoppelse
- smerte eller ubehag på injeksjonsstedet eller infusjonsstedet
- depresjon, angst, søvnløshet (insomni), irritabilitet
- infeksjoner i nese og svelg (som forkjølelse), hoste
- nedsatt matlyst

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- allergiske reaksjoner
- unormale tanker og/eller manglende virkelighetsfølelse (psykotisk lidelse), aggresjon, nervøs opphisselse (uro)
- tanker om eller forsøk på å skade deg selv, eller begå selvmord: Informer legen umiddelbart
- nedsatt antall hvite blodceller (som kalles "nøytropeni") – vises i blodprøver

Ytterligere bivirkninger som forekommer hos barn

Vanlige: forekommer hos opp til 1 av 10 personer

- rastløshet og hyperaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Briviact

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Briviact kan fortynnes før det gis av legen eller sykepleieren. I slike tilfeller skal det brukes umiddelbart etter at fortynningen er gjort.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Hvert hetteglass med Briviact injeksjonsvæske, oppløsning, skal bare brukes én gang (engangsbruk). Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes.
- Bruk bare oppløsninger uten partikler og som ikke er misfarget.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Briviact

Virkestoff er brivaracetam.

- Hver ml inneholder 10 mg brivaracetam.
- Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 50 mg brivaracetam.

Andre innholdsstoffer er: natriumacetat (-trihydrat), konsentrert eddiksyre, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Briviact ser ut og innholdet i pakningen

Briviact 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, er en klar, fargeløs, steril oppløsning. Briviact 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske i 5 ml hetteglass er pakket i en eske som inneholder 10 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Briviact injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, kan administreres som en bolusinjeksjon eller som en infusjon:

- Intravenøs bolus: kan administreres direkte uten fortynning
- Intravenøs infusjon: kan administreres i løpet av 15 minutter i en forlikelig fortynningsvæske.

Briviact kan fortynnes med følgende oppløsninger: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvert hetteglass med Briviact injeksjons-/infusjonsvæske skal bare brukes én gang (engangsbruk). Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes (se avsnitt 3).