

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
Briviact 25 mg filmom obložene tablete
Briviact 50 mg filmom obložene tablete
Briviact 75 mg filmom obložene tablete
Briviact 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg brivaracetama.

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg brivaracetama.

Briviact 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 88 mg laktoze.

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 94 mg laktoze.

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 50 mg sadrži 189 mg laktoze.

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 75 mg sadrži 283 mg laktoze.

Briviact 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 377 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

Bijele do bjelkaste, okrugle, filmom obložene tablete promjera 6,5 mm, s utisnutom oznakom „u10“ na jednoj strani.

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

Sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 8,9 mm x 5,0 mm, s utisnutom oznakom „u25“ na jednoj strani.

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 11,7 mm x 6,6 mm, s utisnutom oznakom „u50“ na jednoj strani.

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

Ljubičaste, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 13,0 mm x 7,3 mm, s utisnutom oznakom „u75“ na jednoj strani.

Briviact 100 mg filmom obložene tablete

Zeleno-sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 14,5 mm x 8,1 mm, s utisnutom oznakom „u100“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Briviact je indiciran kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih nastupa napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih bolesnika, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji boluju od epilepsije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba propisati najprimjereniji oblik lijeka i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

Sljedeća tablica daje sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i djecu od navršene 2. godine života. Ukupnu dnevnu dozu treba primijeniti u dvije jednako podijeljene doze, s razmakom od otprilike 12 sati.

Preporučena početna doza	Preporučena doza održavanja	Raspon terapijske doze*
Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više te odrasli		
50 mg/dan (ili 100 mg/dan)**	100 mg/dan	50 – 200 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg		
1 mg/kg/dan (do 2 mg/kg/dan)**	2 mg/kg/dan	1 – 4 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg		
1 mg/kg/dan (do 2,5 mg/kg/dan)**	2,5 mg/kg/dan	1 – 5 mg/kg/dan

* Prema pojedinačnom odgovoru bolesnika, doza se može prilagođavati u ovom rasponu učinkovite doze.

** Prema procjeni liječnika o potrebi za kontrolom napadaja.

Odrasli

Preporučena početna doza je 50 mg/dan ili 100 mg/dan, ovisno o liječnikovoj ocjeni potrebnog smanjenja napadaja u odnosu na moguće nuspojave. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati unutar raspona učinkovite doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više

Preporučena početna doza je 50 mg/dan. Brivaracetam se također može uvesti u dozi od 100 mg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 100 mg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam se također može uvesti u dozi do 2 mg/kg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 2 mg/kg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 1 mg/kg/dan do 4 mg/kg/dan.

Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan. Moguće je također i uvođenje brivaracetama u dozama od 2,5 mg/kg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 2,5 mg/kg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 1 mg/kg/dan do 5 mg/kg/dan.

Propuštene doze

Ako su bolesnici propustili uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da uzmu samo jednu dozu čim se sjete, a zatim uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu, ujutro ili navečer. Na taj će se način možda izbjeći pad plazmatske koncentracije brivaracetama ispod granice djelotvornosti i spriječiti nastup napadaja.

Prekid liječenja

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika od 16. godine života, preporučuje se postupno smanjivanje doze za 50 mg/dan svaki tjedan.

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika mlađih od 16 godina, preporučuje se postupno smanjivanje doze za maksimalno pola doze svaki tjedan dok se ne postigne doza od 1 mg/kg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 50 kg) ili 50 mg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili više).

Nakon tjedan dana liječenja dozom od 50 mg/dan, preporučuje se završni tjedan liječenja dozom od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Kliničko iskustvo s bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena brivaracetama u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi.

Na osnovi podataka u odraslih, nije potrebno prilagođavati dozu u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost brivaracetamu bila je povećana u odraslih bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću.

U bolesnika s oštećenjem jetre preporučuju se sljedeće prilagođene dnevne doze primijenjene u 2 doze, u razmaku od oko 12 sati, za sve stupnjeve oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije jetre.

Dob i tjelesna težina	Preporučena početna doza	Preporučena maksimalna dnevna doza
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više i odrasli	50 mg/dan	150 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg	1 mg/kg/dan	3 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg	1 mg/kg/dan	4 mg/kg/dan

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 2 godine

Djelotvornost brivaracetama u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine još nije ustanovljena.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Filmom obložene tablete brivaracetama moraju se uzeti peroralno i progutati cijele s tekućinom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Bolesnici koji ne mogu progutati cijele tablete ili bolesnici kod kojih se doza ne može postići upotrebom cijelih tableta trebaju koristiti Briviact 10 mg/ml oralnu otopinu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima, uključujući brivaracetam, u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika također je ukazala na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz brivaracetam.

Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati

da potraže medicinsku pomoć ako se pojave bilo kakvi znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja. Vidjeti također dio 4.8, za pedijatrijske podatke.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni su klinički podaci o primjeni brivaracetama u bolesnika s otprije postojećim oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem brivaracetamom. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje brivaracetamom i razmotriti drugo liječenje.

Pomoćne tvari

Nepodnošenje laktoze

Filmom obložene tablete brivaracetama sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Filmom obložene tablete brivaracetama sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Formalna ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobno liječenje levetiracetamom

U kliničkim ispitivanjima nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam, iako je njihov broj bio ograničen. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću (vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

U ispitivanju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija između brivaracetama primijenjenog u jednokratnoj dozi od 200 mg i kontinuirane infuzije etanola u dozi od 0,6 g/l u zdravih ispitanika nije primijećena nikakva farmakokinetička interakcija, ali je brivaracetam približno udvostručio učinak alkohola na psihomotoričku funkciju, pažnju i pamćenje. Ne preporučuje se uzimanje brivaracetama s alkoholom.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku brivaracetama

In vitro podaci ukazuju na to da brivaracetam ima nizak interakcijski potencijal. Glavni put biotransformacije brivaracetama je hidroliza neovisna o CYP enzimima. Drugi put biotransformacije uključuje hidroksilaciju posredstvom enzima CYP2C19 (vidjeti dio 5.2).

Plazmatske koncentracije brivaracetama mogu se povećati pri njegovoj istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C19 (npr. flukonazolom, fluvoksaminom), ali se rizik od klinički značajnih interakcija posredovanih enzimom CYP2C19 smatra niskim. Dostupni su ograničeni

klinički podaci koji upućuju na to da istodobna primjena kanabidiola može povećati izloženost brivaracetamu u plazmi, moguće putem inhibicije CYP2C19, ali klinički značaj nije poznat.

Rifampicin

U zdravih je ispitanika istodobna primjena sa snažnim enzimskim induktorom rifampicinom (600 mg/dan tijekom 5 dana) smanjila površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije brivaracetama (engl. *area under the curve*, AUC) za 45%. Liječnici koji propisuju lijek trebali bi razmotriti prilagodbu doze brivaracetama u bolesnika koji započinju ili završavaju liječenje rifampicinom.

Antiepileptici koji su snažni enzimski induktori

Plazmatske koncentracije brivaracetama smanjuju se pri njegovoj istodobnoj primjeni s antiepilepticima koji su snažni enzimski induktori (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), ali nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti tablicu 1).

Drugi enzimski induktori

Drugi snažni enzimski induktori (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*]) također mogu smanjiti sistemsku izloženost brivaracetamu. Stoga uvođenje ili prekid liječenja gospinom travom treba provoditi uz oprez.

Učinci brivaracetama na druge lijekove

Brivaracetam u dozi od 50 ili 150 mg/dan nije utjecao na AUC midazolama (koji se metabolizira putem enzima CYP3A4). Rizik od klinički značajnih interakcija s enzimom CYP3A4 smatra se niskim.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da brivaracetam ostvaruje neznatnu ili nikakvu inhibiciju izooblika enzima CYP450 osim za enzim CYP2C19. Brivaracetam može povišiti plazmatsku koncentraciju lijekova metaboliziranih enzimom CYP2C19 (npr. lanzoprazola, omeprazola, diazepama). Kada se ispitivao *in vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A1/2, ali je inducirao CYP3A4 i CYP2B6. Nije utvrđena indukcija enzima CYP3A4 *in vivo* (vidjeti prethodno navedene informacije za midazolam). Indukcija enzima CYP2B6 nije se ispitivala *in vivo* i brivaracetam može smanjiti plazmatske koncentracije lijekova metaboliziranih enzimom CYP2B6 (npr. efavirenza). Ispitivanja interakcija *in vitro* provedena radi utvrđivanja potencijalnih inhibitornih učinaka na prijenosnike zaključila su da nema klinički značajnih učinaka, osim za OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibira OAT3 s polovicom maksimalne inhibitorne koncentracije 42 puta većom od C_{max} pri najvećoj kliničkoj dozi. Brivaracetam u dozi od 200 mg/dan može povišiti plazmatsku koncentraciju lijekova koje prenosi OAT3.

Antiepileptici

Moguće interakcije između brivaracetama (50 mg/dan do 200 mg/dan) i drugih antiepileptika ocjenjivale su se u analizi objedinjenih podataka o plazmatskim koncentracijama lijekova iz svih kliničkih ispitivanja faze 2/3, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi placebom kontroliranih ispitivanja faze 2/3 te u posebnim ispitivanjima interakcija između lijekova (za sljedeće antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fenitoin i topiramat). Učinci interakcija na plazmatsku koncentraciju sažeto su prikazani u tablici 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “ C_{max} ”).

Tablica 1: Farmakokinetičke interakcije između brivaracetama i drugih antiepileptika

Istodobno primijenjen antiepileptik	Utjecaj antiepileptika na plazmatsku koncentraciju brivaracetama	Utjecaj brivaracetama na plazmatsku koncentraciju antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Karbamazepin – nema Karbamazepinepoksid ↑ (Vidjeti u nastavku) Nije potrebno prilagođavati dozu.
Klobazam	Nema dostupnih podataka	Nema
Klonazepam	Nema dostupnih podataka	Nema
Lakozamid	Nema dostupnih podataka	Nema
Lamotrigin	Nema	Nema
Levetiracetam	Nema	Nema
Okskarbazepin	Nema	Nema (monohidroksi derivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema
Fenitoin	AUC 21 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nema dostupnih podataka	Nema
Topiramat	Nema	Nema
Valproatna kiselina	Nema	Nema
Zonisamid	Nema dostupnih podataka	Nema

^a Temeljeno na ispitivanju koje uključuje primjenu suprat terapijske doze od 400 mg/dan brivaracetama.

Karbamazepin

Brivaracetam je umjereno reverzibilan inhibitor epoksid hidrolaze koji povećava koncentraciju karbamazepinepoksida, aktivnog metabolita karbamazepina. U kontroliranim se kliničkim ispitivanjima plazmatska koncentracija karbamazepinepoksida povećala za srednju vrijednost od 37%, 62% i 98% uz primjenu brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, uz malu varijabilnost. Nisu primijećeni nikakvi sigurnosni rizici. Nije primijećen aditivan učinak brivaracetama i valproata na AUC karbamazepinepoksida.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena brivaracetama (100 mg/dan) s oralnim kontraceptivom koji sadrži etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) nije utjecala na farmakokinetiku nijedne od tih dviju djelatnih tvari. Kada se brivaracetam u dozi od 400 mg/dan (doza dvostruko veća od preporučene maksimalne dnevne doze) primjenjivao istodobno s oralnim kontraceptivom koji je sadržavao etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg), primijećeno je smanjenje AUC-a estrogena za 27% i AUC-a progestagena za 23%, ali to nije utjecalo na supresiju ovulacije. Načelno nije bilo promjene u profilima koncentracije kroz vrijeme za endogene biljege estradiol, progesteron, luteinizirajući hormon (LH) folikulostimulirajući hormon (FSH) i globulin koji vezuje spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječnici moraju razgovarati sa ženama reproduktivne dobi koje uzimaju brivaracetam o planiranju obitelji i kontracepciji (vidjeti odlomak „Trudnoća“).

Ako žena odluči zatrudnjati, potrebno je pažljivo ponovno ocijeniti prikladnost liječenja brivaracetamom.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

Pokazalo se da je u djece žena s epilepsijom liječenih bilo kojim antiepileptikom prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% zabilježena u općoj populaciji. U liječenoj je populaciji primijećen povećan broj malformacija kod primjene politerapije, ali nije razjašnjeno u kojoj je mjeri to posljedica liječenja i/ili podležće bolesti. Prekid liječenja antiepilepticima može dovesti do egzacerbacije bolesti, što može biti štetno i za majku i za plod.

Rizik povezan s brivaracetamom

Postoji ograničena količina podataka o primjeni brivaracetama u trudnica. Nema podataka o prijenosu kroz posteljicu u ljudi, ali pokazalo se da brivaracetam prolazi kroz posteljicu u štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama nisu utvrdila teratogeni potencijal brivaracetama (vidjeti dio 5.3).

U kliničkim se ispitivanjima brivaracetam primjenjivao kao dodatna terapija; kada se primjenjivao s karbamazepinom, inducirao je o dozi ovisno povećanje koncentracije aktivnog metabolita, karbamazepinepoksida (vidjeti dio 4.5). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost ovog učinka u trudnoći.

Kao mjera opreza, brivaracetam se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije klinički neophodno (tj. ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Brivaracetam se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Uzimajući u obzir korist lijeka za majku, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje brivaracetamom. U slučaju istodobne primjene brivaracetama i karbamazepina, može se povećati količina karbamazepinepoksida koja se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju brivaracetama na plodnost ljudi. Brivaracetam nije utjecao na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brivaracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih razlika u individualnoj osjetljivosti, u nekih se bolesnika mogu javiti somnolencija, omaglica i drugi simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (SŽS). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade s potencijalno opasnim strojevima dok ne vide kako brivaracetam utječe na njihovu sposobnost izvođenja takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 10%) kod liječenja brivaracetamom bile su somnolencija (14,3%) i omaglica (11,0%). Obično su bile blage do umjerene težine. Prijavljena incidencija somnolencije i umora rasla je s povećanjem doze.

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 3,5%, 3,4% i 4,0% u bolesnika randomiziranih za primanje brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan te 1,7% u bolesnika randomiziranih za primanje placeba. Nuspojave koje su najčešće uzrokovale prekid liječenja brivaracetamom bile su omaglica (0,8%) i konvulzija (0,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave identificirane na temelju pregleda tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja s fiksnom dozom u ispitanika ≥ 16 godina starosti i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost tipa I
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, nesanica, razdražljivost
	manje često	suicidalne ideje, psihotični poremećaj, agresivnost, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, somnolencija
	često	konvulzija, vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	često	infekcije gornjih dišnih putova, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje, konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

⁽¹⁾ Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija je prijavljena u 0,5% (6/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0% (0/459) bolesnika koji su primali placebo. Četiri od tih ispitanika imala su smanjen broj neutrofila već na početku ispitivanja, koji se zatim dodatno smanjio nakon početka liječenja brivaracetamom. Nijedan od tih 6 slučajeva neutropenije nije bio težak, nije zahtijevao specifično liječenje i nije doveo do prekida liječenja brivaracetamom, te nijedan od njih nije imao pridružene infekcije.

Suicidalne ideje prijavljene su u 0,3% (3/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0,7% (3/459) bolesnika koji su primali placebo. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima brivaracetama provedenima u bolesnika s epilepsijom, nisu zabilježeni slučajevi izvršenih samoubojstava ni pokušaja samoubojstva, ali je oboje prijavljeno u otvorenim nastavcima ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Reakcije koje ukazuju na ranu preosjetljivost (tipa I) prijavljene su kod malog broja bolesnika liječenih brivaracetamom (9/3022) tijekom kliničkog razvoja lijeka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil brivaracetama opažen u djece od navršених mjesec dana života odgovara poznatom sigurnosnom profilu opaženom u odraslih. U otvorenim, nekontroliranim dugoročnim ispitivanjima suicidalna ideacija bila je prijavljena u 4,7% procijenjenih pedijatrijskih bolesnika od 6. godine života nadalje (učestalija u adolescenata) u usporedbi s 2,4 % u odraslih bolesnika, a bihevioralni poremećaji bili su prijavljeni u 24,8 % pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s 15,1 % odraslih bolesnika. Većina

događaja bilo je blagog ili umjerenog intenziteta, nisu bili ozbiljni i nisu uzrokovali prekid primjene ispitivanog lijeka. Dodatna nuspojava prijavljena u djece bila je psihomotorička hiperaktivnost (4,7 %).

U djece u dobi od jednog mjeseca do < 4 godine nije utvrđen specifičan obrazac štetnih događaja u usporedbi sa starijim pedijatrijskim dobnim skupinama. Nisu identificirane značajne sigurnosne informacije koje ukazuju na povećanje incidencije određenog štetnog događaja u ovoj dobnj skupini. Budući da su dostupni podaci u djece mlađe od 2 godine ograničeni, brivaracetam nije indiciran u ovoj dobnj skupini. Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni u novorođenčadi.

Starije osobe

Od 130 starijih ispitanika uključenih u program razvoja brivaracetama faze 2/3 (44 bolesnika s epilepsijom), njih 100 bilo je u dobi od 65 do 74 godine, a njih 30 u dobi od 75 do 84 godine. Čini se da je sigurnosni profil u starijih bolesnika sličan onom primijećenom u mlađih odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranje brivaracetamom u ljudi je ograničeno. U zdravog ispitanika koji je uzeo jednokratnu dozu brivaracetama od 1400 mg prijavljene su somnolencija i omaglica.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće nuspojave kod predoziranja brivaracetamom: mučnina, vrtoglavica, poremećaj ravnoteže, anksioznost, umor, razdražljivost, agresivnost, nesanica, depresija i suicidalne misli. Općenito, nuspojave povezane s predoziranje brivaracetamom odgovaraju ostalim poznatim nuspojavama.

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog protulijeka za predoziranje brivaracetamom. Liječenje predoziranja treba uključivati opće potporne mjere. Budući da se manje od 10% brivaracetama izluči putem urina, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pospješiti klirens brivaracetama (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX23

Mehanizam djelovanja

Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A*, SV2A), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na presinaptičkoj razini u neuronima i endokrinim stanicama. Iako točnu ulogu tog proteina tek treba razjasniti, pokazalo se da on modulira egzocitozu neuoprijenosnika. Vjeruje se da je vezivanje za SV2A primarni mehanizam kojim brivaracetam ostvaruje svoje antikonvulzivno djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost brivaracetama kao dodatne terapije za parcijalne nastupe napadaja utvrđena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja s primjenom fiksne doze, provedena u ispitanika u dobi od 16 ili više godina. Dnevna doza brivaracetama u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 5 do 200 mg/dan. Sva su ispitivanja uključivala 8-tjedno početno razdoblje, nakon kojega je uslijedilo 12-tjedno razdoblje liječenja bez povećavanja doze. Ispitivani je lijek primalo 1558 bolesnika, od kojih je njih 1099 uzimalo brivaracetam. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje zahtijevali su da bolesnici imaju nekontrolirane parcijalne napadaje unatoč liječenju jednim ili dvama antiepilepticima istodobno. Bolesnici su morali imati najmanje 8 parcijalnih napadaja tijekom početnog razdoblja. Primarne mjere ishoda u ispitivanjima faze 3 bile su postotno smanjenje učestalosti parcijalnih napadaja u odnosu na placebo i stopa bolesnika s odgovorom od 50%, određenim na temelju smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja za 50% u odnosu na početak ispitivanja.

Najčešći antiepileptici koje su bolesnici uzimali u trenutku uključivanja u ispitivanje bili su karbamazepin (40,6%), lamotrigin (25,2%), valproat (20,5%), okskarbazepin (16,0%), topiramat (13,5%), fenitoin (10,2%) i levetiracetam (9,8%). Medijan početne učestalosti napadaja u sva 3 ispitivanja iznosio je 9 napadaja u 28 dana. Srednja vrijednost trajanja epilepsije u bolesnika iznosila je približno 23 godine.

Ishodi djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 2. Sveukupno se brivaracetam pokazao djelotvornim kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih nastupa napadaja u bolesnika u dobi od 16 ili više godina u dozama od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti s obzirom na učestalost parcijalnih nastupa napadaja tijekom 28 dana

Ispitivanje	Placebo	Brivaracetam *Statistički značajno (p-vrijednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Ispitivanje br. 1253 ⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	22,0* (p=0,004)	~	~
Ispitivanje br. 1252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Ispitivanje br. 1358				
	n=259		n=252	n=249
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

~ Doza na kojoj nije provedeno ispitivanje

* Statistički značajno

⁽¹⁾ Približno 20% bolesnika istodobno se liječilo levetiracetamom

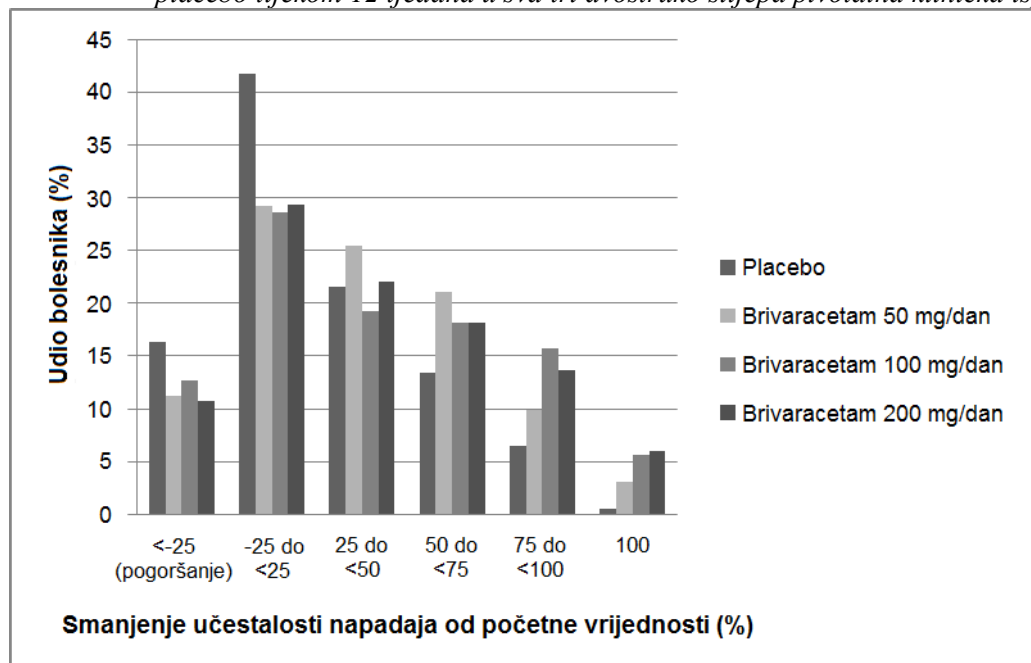
⁽²⁾ Primarni ishod za ispitivanje br. 1252 nije postigao statističku značajnost prema sekvencijalnom testu. Doza od 100 mg/dan je bila nominalno značajna.

U kliničkim je ispitivanjima smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo bilo veće uz dozu od 100 mg/dan nego uz dozu od 50 mg/dan. Osim o dozi ovisnih povećanja incidencije somnolencije i

umora, doze brivaracetama od 50 mg/dan i 100 mg/dan imale su sličan sigurnosni profil, uključujući nuspojave povezane sa SŽS-om i one kod dugoročne primjene.

Slika 1 prikazuje postotak bolesnika (osim onih istodobno liječenih levetiracetamom) prema kategoriji smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja tijekom 28 dana u odnosu na početnu vrijednost u sva 3 ispitivanja. Bolesnici s povećanjem učestalosti parcijalnih napadaja za više od 25% prikazani su slijeva i označeni izrazom “pogoršanje”. Bolesnici koji su ostvarili poboljšanje u vidu smanjenja početne učestalosti parcijalnih napadaja prikazani su u 4 kategorije posve zdesna. Postotak bolesnika u kojih se učestalost parcijalnih napadaja smanjila za najmanje 50% iznosio je 20,3% uz placebo, 34,2% uz dozu od 50 mg/dan, 39,5% uz dozu od 100 mg/dan i 37,8% uz dozu od 200 mg/dan.

Slika 1: Udio bolesnika prema kategoriji odgovora s obzirom na napadaje uz brivaracetam i placebo tijekom 12 tjedana u sva tri dvostruko slijepa pivotalna klinička ispitivanja



U analizi objedinjenih podataka iz triju pivotalnih kliničkih ispitivanja nisu primijećene razlike u djelotvornosti (koja se određivala kao stopa bolesnika s odgovorom od 50%) unutar raspona doza od 50 mg/dan do 200 mg/dan kada se brivaracetam kombinirao s inducirajućim ili neinducirajućim antiepilepticima. U kliničkim je ispitivanjima 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) bolesnika liječenih dozom od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan bilo bez napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika koji su primali placebo.

Poboljšanje medijana postotnog smanjenja učestalosti napadaja tijekom 28 dana među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali napadaje tipa IC (sekundarno generalizirani toničko-klonički napadaji) primijećeno je u (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) i 82,1% (n=75) bolesnika liječenih brivaracetamom u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, u odnosu na 33,3% (n=115)) bolesnika koji su primali placebo.

Nije utvrđena djelotvornost brivaracetama u monoterapiji. Ne preporučuje se primjena brivaracetama u monoterapiji.

Liječenje levetiracetamom

U dvama randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3, levetiracetam se primjenjivao kao istodobni antiepileptik u približno 20% bolesnika. Iako je broj ispitanika ograničen, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo što može biti odraz natjecanja za SV2A vezno mjesto. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću.

U trećem ispitivanju, unaprijed specificirana analiza dokazala je djelotvornost u odnosu na placebo za 100 mg/dan i 200 mg/dan u bolesnika koji su prethodno bili izloženi levetiracetamu. U tih bolesnika opažena je niža djelotvornost u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni levetiracetamom vjerojatno zbog većeg broja prethodno primijenjenih antiepileptika i veće početne učestalosti napadaja.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Tri pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja uključivala su 38 starijih bolesnika u dobi od 65 do 80 godina. Iako su podaci ograničeni, djelotvornost je bila usporediva s onom u mlađih ispitanika.

Otvoreni nastavci ispitivanja

Iz svih je ispitivanja 81,7% bolesnika koji su dovršili sudjelovanje u randomiziranim ispitivanjima bilo uključeno u njihove dugoročne otvorene nastavke. Od trenutka uključivanja u randomizirana ispitivanja, 5,3% ispitanika izloženih brivaracetamu tijekom 6 mjeseci (n=1500) bilo je bez napadaja, a isto je zabilježeno i u 4,6% ispitanika izloženih lijeku tijekom 12 mjeseci (n=1188) te 3,7% onih koji su mu bili izloženi tijekom 24 mjeseca (n=847). Međutim, kako je visok udio ispitanika (26%) zbog nedostatka djelotvornosti prekinuo s otvorenim ispitivanjima, moguće je da se pojavila pristranost odabira zbog boljeg odgovora bolesnika koji su ostali u ispitivanju od onih koji su prerano prekinuli. Među bolesnicima koji su praćeni u otvorenim nastavcima ispitivanja tijekom razdoblja do 8 godina, sigurnosni profil bio je sličan onom primijećenom u kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

U djece s navršene 2 godine i starije, parcijalni nastup napadaja ima sličnu patofiziologiju onoj u adolescenata i odraslih. Iskustvo s lijekovima za liječenje epilepsije upućuje na zaključak da se rezultati ispitivanja djelotvornosti obavljenih na odraslima mogu ekstrapolirati na djecu od navršene 2. godine života, pod uvjetom da su utvrđene prilagodbe pedijatrijskih doza i da je sigurnost dokazana (vidjeti dio 5.2 i 4.8). Doze u bolesnika od navršene 2. godine starosti definirane su prema prilagodbama doze prema tjelesnoj težini koje su utvrđene u svrhu postizanja sličnih koncentracija u plazmi onima zabilježenima u odraslih koji uzimaju djelotvorne doze (dio 5.2).

Dugoročno, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje sigurnosti uključivalo je djecu (od mjesec dana života do < 16 godina) koja su nastavila liječenje nakon završenog ispitivanja FK (vidjeti dio 5.2), djecu koja su nastavila liječenje nakon završenog ispitivanja sigurnosti intravenske (i.v.) primjene i djecu koja su se izravno uključivala u ispitivanje sigurnosti. Djeca koja su se izravno uključila primala su početnu dozu brivaracetama od 1 mg/kg/dan i, ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza se povećavala do 5 mg/kg/dan udvostručavanjem doze u tjednim intervalima. Nijedno dijete nije primilo dozu iznad 200 mg/dan. Za djecu s tjelesnom težinom od 50 kg ili više, početna doza brivaracetama bila je 50 mg/dan, a ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza se povećavala do najviše 200 mg/dan u tjednim koracima od 50 mg/dan.

Iz objedinjenih otvorenih ispitivanja sigurnosti i FK s adjunktivnom terapijom, 186 djece s parcijalnim nastupom napadaja (POS) u dobnom rasponu od mjesec dana života do < 16 godina primalo je brivaracetam, od kojih je 149 liječeno ≥ 3 mjeseca, 138 ≥ 6 mjeseci, 123 ≥ 12 mjeseci, 107 ≥ 24 mjeseca, a 90 ≥ 36 mjeseci.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja brivaracetama u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim nastupima napadaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brivaracetam filmom obložene tablete, oralna otopina i otopina za intravensku injekciju pokazuju isti AUC, dok je maksimalna plazmatska koncentracija nešto viša nakon intravenske primjene.

Brivaracetam pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, uz malu intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost, a karakterizira je potpuna apsorpcija, vrlo nizak stupanj vezanja za proteine, izlučivanje putem bubrega nakon opsežne biotransformacije te farmakološki neaktivni metaboliti.

Apsorpcija

Brivaracetam se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira, uz apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Medijan $t_{\max}$ za tablete uzete bez hrane iznosi 1 sat ($t_{\max}$ se kreće u rasponu od 0,25 do 3 sata).

Primjena uz obrok s visokim udjelom masnoća usporila je brzinu apsorpcije (medijan $t_{\max}$ iznosio je 3 sata) i snizila maksimalnu plazmatsku koncentraciju brivaracetama (za 37%), dok je opseg apsorpcije ostao nepromijenjen.

Distribucija

Brivaracetam se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi ($\leq 20\%$). Volumen distribucije iznosi 0,5 l/kg, što je vrijednost približno jednaka ukupnoj količini vode u tijelu.

Zbog svoje lipofilnosti (log P), brivaracetam ima visoku prolaznost kroz staničnu membranu (permeabilnost).

Biotransformacija

Brivaracetam se prvenstveno metabolizira hidrolizom amidne skupine, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina (približno 60% eliminacije), te sekundarno putem hidroksilacije na propilnom bočnom lancu (približno 30% eliminacije). Hidrolizi amidne skupine kojom nastaje metabolit u obliku karboksilne kiseline (34% doze u urinu) pridonose hepatična i ekstrahepatična amidaza. U hidroksilaciji brivaracetama *in vitro* posreduje prvenstveno CYP2C19. Oba metabolita dalje se metaboliziraju i tvore zajedničku hidroksilnu kiselinu koja prvenstveno nastaje hidroksilacijom propilnog bočnog lanca na metabolitu karboksilne kiseline (pretežno djelovanjem enzima CYP2C9). *In vivo* je u ljudskih ispitanika s neutralnim mutacijama enzima CYP2C19 stvaranje hidroksi metabolita deseterostruko smanjeno, dok je koncentracija brivaracetama povećana za 22% odnosno 42% u osoba s jednim odnosno oba mutirana alela. Navedena tri metabolita nisu farmakološki aktivna.

Eliminacija

Brivaracetam se prvenstveno eliminira metabolizmom i izlučivanjem urinom. Više od 95% doze, uključujući metabolite, izlučuje se urinom unutar 72 sata nakon primjene. Manje od 1% doze izlučuje se fecesom, a manje od 10% brivaracetama izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom. Terminalni plazmatski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi približno 9 sati. Procjenjuje se da ukupan plazmatski klirens u bolesnika iznosi 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je proporcionalna dozi u rasponu od 10 do najmanje 600 mg.

Interakcije s lijekovima

Brivaracetam se eliminira kroz nekoliko različitih putova, koji uključuju izlučivanje putem bubrega, hidrolizu koja nije posredovana CYP enzimima te oksidacije posredovane CYP enzimima. *In vitro*, brivaracetam nije supstrat ljudskog P-glikoproteina (P-gp) ni proteina rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance proteins*, MRP) 1 i 2, te vjerojatno ni prijenosnog polipeptida organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

Testovi *in vitro* pokazali su da na dispoziciju brivaracetama ne bi trebali značajno utjecati inhibitori CYP enzima (npr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4).

In vitro, brivaracetam nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ili prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1 u klinički značajnim koncentracijama. *In vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A2.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

U ispitivanju provedenom u starijih ispitanika (u dobi od 65 do 79 godina; s klirensom kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) koji su primali 400 mg brivaracetama na dan podijeljeno u dvije doze, plazmatski poluvijek brivaracetama u dobnoj skupini od 65 do 75 godina iznosio je 7,9 sati, a u dobnoj skupini > 75 godina 9,3 sata. Plazmatski klirens brivaracetama u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan (0,76 ml/min/kg) onom u mladim, zdravih ispitanika muškog spola (0,83 ml/min/kg) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanje provedeno u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² bez potrebe za dijalizom) pokazalo je da je plazmatski AUC brivaracetama bio umjereno povišen (+21%) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike, dok je AUC kiselog, hidroksi i hidroksikiselog metabolita bio povećan 3, 4 odnosno 21 puta. Bubrežni klirens tih neaktivnih metabolita bio je deseterostruko smanjen. Metabolit u obliku hidroksilne kiseline nije uzrokovao nikakve sigurnosne probleme u nekliničkim ispitivanjima. Brivaracetam se nije ispitivao u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičko ispitivanje u ispitanika s cirozom jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) pokazalo je slična povećanja izloženosti brivaracetamu neovisno o težini bolesti (50%, 57% odnosno 59%) u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

Procjenjuje se da plazmatska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže opada za 40% kroz raspon tjelesne težine od 46 kg do 115 kg. Međutim, to se ne smatra klinički značajnom razlikom.

Spol

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici brivaracetama s obzirom na spol.

Rasa

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno u bolesnika s epilepsijom pokazalo je da rasa (bijela, azijska) nije značajno utjecala na farmakokinetiku brivaracetama. Broj bolesnika drugog etničkog podrijetla bio je ograničen.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Procjenjuje se da EC₅₀ (plazmatska koncentracija brivaracetama kojom se ostvaruje 50% maksimalnog učinka) iznosi 0,57 mg/l. Ta je plazmatska koncentracija nešto viša od medijane izloženosti koji se postiže nakon primjene brivaracetama u dozama od 50 mg/dan. Daljnje smanjenje učestalosti napadaja postiže se povećanjem doze na 100 mg/dan, te dostiže plato pri dozi od 200 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju s razdobljem procjene od 3 tjedna i tjednom fiksnom titracijom naviše u 3 koraka uz primjenu oralne otopine brivaracetama, procijenjeno je 99 ispitanika u dobi od jednog mjeseca do <16 godina. Brivaracetam je primjenjivan u dozama koje su se povećavale tjedno, od približno 1 mg/kg/dan, 2 mg/kg/dan i 4 mg/kg/dan. Sve doze su prilagođavane prema tjelesnoj težini i nisu prekoračivale maksimum od 50 mg/dan, 100 mg/dan i 200 mg/dan. Na kraju razdoblja procjene, ispitanici su mogli biti podobni za uključivanje u dugoročno ispitivanje praćenja, u kojem su nastavili primati zadnju primijenjenu dozu (vidjeti dio 4.8). Plazmatske koncentracije su se pokazale

proporcionalne dozi u svim dobnim skupinama. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno je na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u 3-tjednom PK ispitivanju i u dugoročnom ispitivanju praćenja koje je u tijeku. U analizu su uključena 232 pedijatrijska bolesnika s epilepsijom, u dobi od 2 mjeseca do 17 godina. Analiza je pokazala da doze od 5,0 (tjelesna težina od 10-20 kg) i 4,0 mg/kg/dan (tjelesna težina 20-50 kg) daju iste prosječne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kao i doza od 200 mg/dan u odraslih. Procijenjeni klirens plazme bio je 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h za djecu s tjelesnom težinom od 10 kg, 20 kg, 30 kg, odnosno 50 kg. U usporedbi s tim, klirens plazme bio je procijenjen na 3,58 l/h u odraslih bolesnika (70 kg tjelesne težine). Trenutno, nema dostupnih kliničkih podataka za novorođenčad.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakološka ispitivanja pokazala su da su predominantni učinci bili povezani sa SŽS-om (uglavnom prolazna depresija SŽS-a i smanjena spontana lokomotorna aktivnost), primijećeni kod primjene doza višestruko većih (više od 50 puta) od farmakološki aktivne doze brivaracetama od 2 mg/kg. Brivaracetam nije utjecao na funkciju učenja ni pamćenja.

Nalazi koji nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima, ali su opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na psima pri razinama izloženosti sličnima onima koje se postižu uz klinički plazmatski AUC, bili su hepatotoksični učinci (prvenstveno porfirija). Međutim, toksikološki podaci prikupljeni o brivaracetamu i jednom strukturno srodnom spoju ukazuju na to da su se promjene na jetri pasa razvile mehanizmima koji nisu značajni za ljude. Štetne promjene na jetri nisu primijećene u štakora ni majmuna nakon kronične primjene brivaracetama u dozama kojima se postiže izloženost 5 odnosno 42 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC. U majmuna su znakovi u SŽS-u (prostracija, gubitak ravnoteže, nespretni pokreti) primijećeni kod primjene doze 64 puta veće od kliničke vrijednosti C_{max} , ali su oni s vremenom postajali manje primjetni.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ni klastogenu aktivnost. Ispitivanja kancerogenosti nisu ukazala na onkogeni potencijal u štakora, a povećane incidencije hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa smatrale su se posljedicom negenotoksičnog mehanizma djelovanja povezanog s indukcijom jetrenih enzima nalik onoj koju uzrokuje fenobarbiton, za koju se zna da je fenomen specifičan za glodavce.

Brivaracetam nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki te nije pokazao teratogeni potencijal ni u štakora ni u kunića. U kunića je primijećena embriotoksičnost pri dozama brivaracetama koje su bile toksične za majku i kojima se postizala izloženost 8 puta veća od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze. U štakora se pokazalo da brivaracetam prolazi kroz posteljicu i da se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama sličnima majčinim plazmatskim vrijednostima.

Brivaracetam nije pokazao potencijal izazivanja ovisnosti u štakora.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U juvenilnih štakora, razine izloženosti brivaracetamu koje su 6 do 15 puta veće od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze inducirale su štetne učinke na razvoj (tj. smrtnost, kliničke znakove, smanjenje tjelesne težine i smanjenje težine mozga). Nije bilo štetnih učinaka na funkciju SŽS-a, neuropatoloških promjena ni histopatoloških promjena na mozgu. U juvenilnih su pasa promjene inducirane brivaracetamom pri razini izloženosti koja je 6 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC bile slične onima primijećenima u odraslih životinja. Nije bilo štetnih učinaka ni na jednu od standardnih mjera ishoda za razvoj i sazrijevanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
betadeks
laktoza, bezvodna
magnezijev stearat

Ovojnica

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (3350)
talk

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (3350)
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (3350)
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (3350)
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Briviact 100 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (3350)
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Briviact 100 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg brivaracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml oralne otopine sadrži 168 mg sorbitola (E420), 1 mg metilparahidroksibenzoata (E218) i najviše 5,5 mg propilenglikola (E1520).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Blago viskozna, bistra, bezbojna do žućkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Briviact je indiciran kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih nastupa napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih bolesnika, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji boluju od epilepsije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba propisati najprimjereniji oblik lijeka i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom. Roditelju i skrbniku se preporučuje primjena oralne otopine lijeka Briviact s odmjernim priborom (doznom štrcaljkom za usta od 10 ml ili 5 ml), priloženim u kartonskoj kutiji.

Sljedeća tablica daje sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i djecu od navršene 2. godine života. Ukupnu dnevnu dozu treba primijeniti u dvije jednako podijeljene doze, s razmakom od otprilike 12 sati.

Preporučena početna doza	Preporučena doza održavanja	Raspon terapijske doze*
Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više te odrasli		
50 mg/dan (ili 100 mg/dan)**	100 mg/dan	50 – 200 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg		
1 mg/kg/dan (do 2 mg/kg/dan)**	2 mg/kg/dan	1 – 4 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg		
1 mg/kg/dan (do 2,5 mg/kg/dan)**	2,5 mg/kg/dan	1 – 5 mg/kg/dan

* Prema pojedinačnom odgovoru bolesnika, doza se može prilagođavati u ovom rasponu učinkovite doze.

** Prema procjeni liječnika o potrebi za kontrolom napadaja.

Odrasli

Preporučena početna doza je 50 mg/dan ili 100 mg/dan, ovisno o liječnikovoj ocjeni potrebnog smanjenja napadaja u odnosu na moguće nuspojave. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati unutar raspona učinkovite doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više

Preporučena početna doza je 50 mg/dan. Brivaracetam se također može uvesti u dozi od 100 mg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 100 mg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam se također može uvesti u dozi do 2 mg/kg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 2 mg/kg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 1 mg/kg/dan do 4 mg/kg/dan.

Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan. Moguće je također i uvođenje brivaracetama u dozama od 2,5 mg/kg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 2,5 mg/kg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 1 mg/kg/dan do 5 mg/kg/dan.

Doza po unosu za svakog bolesnika treba se računati po sljedećoj formuli:

$$\text{Volumen po primjeni (ml)} = [\text{tjelesna težina (kg)} \times \text{dnevna doza (mg/kg/dan)}] \times 0,05$$

Briviact oralna otopina dolazi sa:

- štrcaljkom od 5 ml (plave graduacijske oznake) graduirana u koracima od 0,1 ml (svako povećanje od 0,1 ml odgovara 1 mg brivaracetama). Prikazane su i dodatne graduacijske oznake od 0,25 ml i 0,75 ml počevši od 0,25 ml do 5 ml.
- štrcaljkom od 10 ml (crne graduacijske oznake) graduirana u koracima od 0,25 ml (svako povećanje od 0,25 ml odgovara 2,5 mg brivaracetama).

Liječnik treba uputiti bolesnika na primjenu odgovarajuće štrcaljke.

Ako izračunata doza po unosu iznosi 5 mg (0,5 ml) ili više i sve do 50 mg (5 ml), treba koristiti štrcaljku za usta od 5 ml.

Ako je izračunata doza po unosu veća od 50 mg (5 ml), treba koristiti veću štrcaljku za usta od 10 ml. Izračunatu dozu je potrebno zaokružiti na najbližu veću graduacijsku oznaku. Ako je izračunata doza jednako udaljena između dvije graduacijske oznake, treba koristiti veću.

Tablica u nastavku navodi primjere volumena oralne otopine po unosu, ovisno o propisanoj dozi i tjelesnoj težini. Točan volumen oralne otopine izračunava se prema točnoj tjelesnoj težini djeteta. Treba imati na umu da je doziranje ograničeno na dostupne graduacijske oznake na štrcaljki. Na primjer, za bolesnika kojem je potrebna doza od 2,15 ml, primijenjeni volumen treba zaokružiti na 2,2 ml jer štrcaljka od 5 ml može isporučiti samo 2,1 ml ili 2,2 ml. Slično, volumen od 1,13 ml treba zaokružiti na isporučeni volumen od 1,1 ml.

	Volumeni oralne otopine koji se uzimaju po primjeni za adolescente i djecu tjelesne težine veće od 50 kg i odrasle			
Propisana doza	<i>Za dozu od 50 mg/dan</i> 25 mg/unos	<i>Za dozu od 100 mg/dan</i> 50 mg/unos	<i>Za dozu od 150 mg/dan</i> 75 mg/unos	<i>Za dozu od 200 mg/dan</i> 100 mg/unos
Preporučena štrcaljka	5 ml		10 ml	
Tjelesna težina	Primijenjeni volumen		Primijenjeni volumen	
50 kg ili više	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

	Volumeni oralne otopine koji se uzimaju po primjeni za adolescente i djecu tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg			
Propisana doza	<i>Za dozu od 1 mg/kg/dan</i> 0,05 ml/kg/unos (odgovara 0,5 mg/kg/unos)	<i>Za dozu od 2 mg/kg/dan</i> 0,1 ml/kg/unos (odgovara 1 mg/kg/unos)	<i>Za dozu od 3 mg/kg/dan</i> 0,15 ml/kg/unos (odgovara 1,5 mg/kg/unos)	<i>Za dozu od 4 mg/kg/dan</i> 0,2 ml/kg/unos (odgovara 2 mg/kg/unos)
Preporučena štrcaljka: 5 ml	5 ml		5 ml ili 10 ml*	
Tjelesna težina	Primijenjeni volumen		Primijenjeni volumen	
20 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)
25 kg	1,25 ml (12,5 mg)	2,5 ml (25 mg)	3,75 ml (37,5 mg)	5 ml (50 mg)
30 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml* (60 mg)
35 kg	1,75 ml (17,5 mg)	3,5 ml (35 mg)	5,25 ml* (52,5 mg)	7 ml* (70 mg)
40 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml* (60 mg)	8 ml* (80 mg)
45 kg	2,25 ml (22,5 mg)	4,5 ml (45 mg)	6,75 ml* (67,5 mg)	9 ml* (90 mg)
* Za volumen veći od 5 ml i do 10 ml, bolesnika treba uputiti da koristi štrcaljku za usta od 10 ml				

Volumeni oralne otopine koji se uzimaju po primjeni za djecu tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg					
Propisana doza	Za dozu od 1 mg/kg/dan 0,05 ml/kg/unos (odgovara 0,5 mg/kg/unos)	Za dozu od 2.5 mg/kg/dan 0,125 ml/kg/unos (odgovara 1,25 mg/kg/unos)	Za dozu od 3 mg/kg/dan 0,15 ml/kg/unos (odgovara 1,5 mg/kg/unos)	Za dozu od 4 mg/kg/dan 0,2 ml/kg/unos (odgovara 2 mg/kg/unos)	Za dozu od 5 mg/kg/dan 0,25 ml/kg/unos (odgovara 2,5 mg/kg/unos)
Preporučena štrcaljka: 5 ml					
Tjelesna težina	Primijenjeni volumen				
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1,25 ml (12,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)	2,5 ml (25 mg)
12 kg	0,6 ml (6 mg)	1,5 ml (15 mg)	1,8 ml (18 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,0 ml (30 mg)
14 kg	0,7 ml (7 mg)	1,75 ml (17,5 mg)	2,1 ml (21 mg)	2,8 ml (28 mg)	3,5 ml (35 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,9 ml (19,0 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)	3,75 ml (37,5 mg)

Propuštene doze

Ako su bolesnici propustili uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da uzmu samo jednu dozu čim se sjete, a zatim uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu, ujutro ili navečer. Na taj će se način možda izbjeći pad plazmatske koncentracije brivaracetama ispod granice djelotvornosti i spriječiti nastup napadaja.

Prekid liječenja

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika od navršene 16. godine života, preporučuje se postupno smanjivanje doze za 50 mg/dan svaki tjedan.

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika mlađih od 16 godina, preporučuje se postupno smanjivanje doze za maksimalno pola doze svaki tjedan dok se ne postigne doza od 1 mg/kg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 50 kg) ili 50 mg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili više).

Nakon tjedan dana liječenja dozom od 50 mg/dan, preporučuje se završni tjedan liječenja dozom od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Kliničko iskustvo s bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena brivaracetama u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi.

Na osnovi podataka u odraslih, nije potrebno prilagođavati dozu u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost brivaracetamu bila je povećana u odraslih bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću.

U bolesnika s oštećenjem jetre preporučuju se sljedeće prilagođene dnevne doze primijenjene u 2 doze, u razmaku od oko 12 sati, za sve stupnjeve oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije jetre.

Dob i tjelesna težina	Preporučena početna doza	Preporučena maksimalna dnevna doza
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više i odrasli	50 mg/dan	150 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg	1 mg/kg/dan	3 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg	1 mg/kg/dan	4 mg/kg/dan

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 2 godine

Djelotvornost brivaracetama u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine još nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Brivaracetam oralna otopina može se razrijediti u vodi ili voćnom soku neposredno prije uzimanja, a može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Za primjenu brivaracetam oralne otopine može se koristiti nazogastrična ili gastrostomska sonda.

Briviact oralna otopina izdaje se sa štrcaljkom za usta od 5 ml i 10 ml i njihovim nastavkom.

Upute za primjenu navedene su u uputi za lijek.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima, uključujući brivaracetam, u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika također je ukazala na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz brivaracetam.

Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave bilo kakvi znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja. Vidjeti također dio 4.8 za pedijatrijske podatke.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni su klinički podaci o primjeni brivaracetama u bolesnika s otprije postojećim oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem brivaracetamom. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje brivaracetamom i razmotriti drugo liječenje.

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Brivaracetam oralna otopina sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

Nepodnošenje fruktoze

Ovaj lijek sadrži 168 mg sorbitola (E420) u jednom ml. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek.

Pomoćne tvari koje mogu izazvati nepodnošenje

Oralna otopina sadrži metilparahidroksibenzoat (E218), koji može uzrokovati alergijske reakcije (koje mogu biti odgođene).

Brivaracetam oralna otopina sadrži propilenglikol (E1520).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Formalna ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobno liječenje levetiracetamom

U kliničkim ispitivanjima nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam, iako je njihov broj bio ograničen. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću (vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

U ispitivanju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija između brivaracetama primijenjenog u jednokratnoj dozi od 200 mg i kontinuirane infuzije etanola u dozi od 0,6 g/l u zdravih ispitanika nije primijećena nikakva farmakokinetička interakcija, ali je brivaracetam približno udvostručio učinak alkohola na psihomotoričku funkciju, pažnju i pamćenje. Ne preporučuje se uzimanje brivaracetama s alkoholom.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku brivaracetama

In vitro podaci ukazuju na to da brivaracetam ima nizak interakcijski potencijal. Glavni put biotransformacije brivaracetama je hidroliza neovisna o CYP enzimima. Drugi put biotransformacije uključuje hidroksilaciju posredstvom enzima CYP2C19 (vidjeti dio 5.2).

Plazmatske koncentracije brivaracetama mogu se povećati pri njegovoj istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C19 (npr. flukonazolom, fluvoksaminom), ali se rizik od klinički značajnih interakcija posredovanih enzimom CYP2C19 smatra niskim. Dostupni su ograničeni klinički podaci koji upućuju na to da istodobna primjena kanabidiola može povećati izloženost brivaracetamu u plazmi, moguće putem inhibicije CYP2C19, ali klinički značaj nije poznat.

Rifampicin

U zdravih je ispitanika istodobna primjena sa snažnim enzimskim induktorom rifampicinom (600 mg/dan tijekom 5 dana) smanjila površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije brivaracetama

(engl. *area under the curve*, AUC) za 45%. Liječnici koji propisuju lijek trebali bi razmotriti prilagodbu doze brivaracetama u bolesnika koji započinju ili završavaju liječenje rifampicinom.

Antiepileptici koji su snažni enzimski induktori

Plazmatske koncentracije brivaracetama smanjuju se pri njegovoj istodobnoj primjeni s antiepilepticima koji su snažni enzimski induktori (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), ali nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti tablicu 1).

Drugi enzimski induktori

Drugi snažni enzimski induktori (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*]) također mogu smanjiti sistemsku izloženost brivaracetamu. Stoga uvođenje ili prekid liječenja gospinom travom treba provoditi uz oprez.

Učinci brivaracetama na druge lijekove

Brivaracetam u dozi od 50 ili 150 mg/dan nije utjecao na AUC midazolama (koji se metabolizira putem enzima CYP3A4). Rizik od klinički značajnih interakcija s enzimom CYP3A4 smatra se niskim.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da brivaracetam ostvaruje neznatnu ili nikakvu inhibiciju izooblika enzima CYP450 osim za enzim CYP2C19. Brivaracetam može povišiti plazmatsku koncentraciju lijekova metaboliziranih s enzimom CYP2C19 (npr. lanzoprazola, omeprazola, diazepama). Kada se ispitivao *in vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A1/2, ali je inducirao CYP3A4 i CYP2B6. Nije utvrđena indukcija enzima CYP3A4 *in vivo* (vidjeti prethodno navedene informacije za midazolam). Indukcija enzima CYP2B6 nije se ispitivala *in vivo* i brivaracetam može smanjiti plazmatske koncentracije lijekova metaboliziranih s enzimom CYP2B6 (npr. efavirenza). Ispitivanja interakcija provedena radi utvrđivanja potencijalnih inhibitornih učinaka na prijenosnike zaključila su da nema klinički značajnih učinaka, osim za OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibira OAT3 s polovicom maksimalne inhibitorne koncentracije 42 puta većom od C_{max} pri najvećoj kliničkoj dozi. Brivaracetam u dozi od 200 mg/dan može povišiti plazmatsku koncentraciju lijekova koje prenosi OAT3.

Antiepileptici

Moguće interakcije između brivaracetama (50 mg/dan do 200 mg/dan) i drugih antiepileptika ocjenjivale su se u analizi objedinjenih podataka o plazmatskim koncentracijama lijekova iz svih ispitivanja faze 2/3, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 2/3 te u posebnim ispitivanjima interakcija između lijekova (za sljedeće antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fenitoin i topiramat). Učinci interakcija na plazmatsku koncentraciju sažeto su prikazani u tablici 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “C_{max}”).

Tablica 1: Farmakokinetičke interakcije između brivaracetama i drugih antiepileptika

Istodobno primijenjen antiepileptik	Utjecaj antiepileptika na plazmatsku koncentraciju brivaracetama	Utjecaj brivaracetama na plazmatsku koncentraciju antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Karbamazepin – nema Karbamazepinepoksid ↑ (Vidjeti u nastavku) Nije potrebno prilagođavati dozu.
Klobazam	Nema dostupnih podataka	Nema
Klonazepam	Nema dostupnih podataka	Nema
Lakozamid	Nema dostupnih podataka	Nema
Lamotrigin	Nema	Nema
Levetiracetam	Nema	Nema
Okskarbazepin	Nema	Nema (monohidroksi derivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema
Fenitoin	AUC 21 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nema dostupnih podataka	Nema
Topiramat	Nema	Nema
Valproatna kiselina	Nema	Nema
Zonisamid	Nema dostupnih podataka	Nema

^a Temeljeno na ispitivanju koje uključuje primjenu supraterrapijske doze od 400 mg/dan brivaracetama.

Karbamazepin

Brivaracetam je umjereno reverzibilan inhibitor epoksid hidrolaze koji povećava koncentraciju karbamazepinepoksida, aktivnog metabolita karbamazepina. U kontroliranim se kliničkim ispitivanjima plazmatska koncentracija karbamazepinepoksida povećala za srednju vrijednost od 37%, 62% i 98% uz primjenu brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, uz malu varijabilnost. Nisu primijećeni nikakvi sigurnosni rizici. Nije primijećen aditivan učinak brivaracetama i valproata na AUC karbamazepinepoksida.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena brivaracetama (100 mg/dan) s oralnim kontraceptivom koji sadrži etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) nije utjecala na farmakokinetiku nijedne od tih dviju djelatnih tvari. Kada se brivaracetam u dozi od 400 mg/dan (doza dvostruko veća od preporučene maksimalne dnevne doze) primjenjivao istodobno s oralnim kontraceptivom koji je sadržavao etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg), primijećeno je smanjenje AUC-a estrogena za 27% i AUC-a progestagena za 23%, ali to nije utjecalo na supresiju ovulacije. Načelno nije bilo promjene u profilima koncentracije kroz vrijeme za endogene biljege estradiol, progesteron, luteinizirajući hormon (LH) folikulostimulirajući hormon (FSH) i globulin koji vezuje spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječnici moraju razgovarati sa ženama reproduktivne dobi koje uzimaju brivaracetam o planiranju obitelji i kontracepciji (vidjeti odlomak „Trudnoća“).

Ako žena odluči zatrudnjeti, potrebno je pažljivo ponovno ocijeniti prikladnost liječenja brivaracetamom.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

Pokazalo se da je u djece žena s epilepsijom liječenih bilo kojim antiepileptikom prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% zabilježena u općoj populaciji. U liječenoj je populaciji primijećen povećan broj malformacija kod primjene politerapije, ali nije razjašnjeno u kojoj je mjeri to posljedica liječenja i/ili podležće bolesti. Prekid liječenja antiepilepticima može dovesti do egzacerbacije bolesti, što može biti štetno i za majku i za plod.

Rizik povezan s brivaracetamom

Postoji ograničena količina podataka o primjeni brivaracetama u trudnica. Nema podataka o prijenosu kroz posteljicu u ljudi, ali pokazalo se da brivaracetam prolazi kroz posteljicu u štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama nisu utvrdila teratogeni potencijal brivaracetama (vidjeti dio 5.3).

U kliničkim se ispitivanjima brivaracetam primjenjivao kao dodatna terapija; kada se primjenjivao s karbamazepinom, inducirao je o dozi ovisno povećanje koncentracije aktivnog metabolita, karbamazepinepoksida (vidjeti dio 4.5). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost ovog učinka u trudnoći.

Kao mjera opreza, brivaracetam se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije klinički neophodno (tj. ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Brivaracetam se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Uzimajući u obzir korist lijeka za majku, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje brivaracetamom. U slučaju istodobne primjene brivaracetama i karbamazepina, može se povećati količina karbamazepinepoksida koja se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju brivaracetama na plodnost ljudi. Brivaracetam nije utjecao na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brivaracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih razlika u individualnoj osjetljivosti, u nekih se bolesnika mogu javiti somnolencija, omaglica i drugi simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (SŽS). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade s potencijalno opasnim strojevima dok ne vide kako brivaracetam utječe na njihovu sposobnost izvođenja takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 10%) kod liječenja brivaracetamom bile su somnolencija (14,3%) i omaglica (11,0%). Obično su bile blage do umjerene težine. Prijavljena incidencija somnolencije i umora rasla je s povećanjem doze.

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 3,5%, 3,4% i 4,0% u bolesnika randomiziranih za primanje brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan te 1,7% u bolesnika randomiziranih za primanje placeba. Nuspojave koje su najčešće uzrokovale prekid liječenja brivaracetamom bile su omaglica (0,8%) i konvulzija (0,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave identificirane na temelju pregleda tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja s fiksnom dozom u ispitanika ≥ 16 godina starosti i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost tipa I
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, nesanica, razdražljivost
	manje često	suicidalne ideje, psihotični poremećaj, agresivnost, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, somnolencija
	često	konvulzija, vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	infekcije gornjih dišnih putova, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje, konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

⁽¹⁾ Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija je prijavljena u 0,5% (6/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0% (0/459) bolesnika koji su primali placebo. Četiri od tih ispitanika imala su smanjen broj neutrofila već na početku ispitivanja, koji se zatim dodatno smanjio nakon početka liječenja brivaracetamom. Nijedan od tih 6 slučajeva neutropenije nije bio težak, nije zahtijevao specifično liječenje i nije doveo do prekida liječenja brivaracetamom, te nijedan od njih nije imao pridružene infekcije.

Suicidalne ideje prijavljene su u 0,3% (3/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0,7% (3/459) bolesnika koji su primali placebo. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima brivaracetama provedenima u bolesnika s epilepsijom, nisu zabilježeni slučajevi izvršenih samoubojstava ni pokušaja samoubojstva, ali je oboje prijavljeno u otvorenim nastavcima ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Reakcije koje ukazuju na ranu preosjetljivost (tipa I) prijavljene su kod malog broja bolesnika liječenih brivaracetamom (9/3022) tijekom kliničkog razvoja lijeka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil brivaracetama opažen u djece od navršених mjesec dana života odgovara poznatom sigurnosnom profilu opaženom u odraslih. U otvorenom, nekontroliranom dugoročnom ispitivanju suicidalna ideacija bila je prijavljena u 4,7% procijenjenih pedijatrijskih bolesnika od 6. godine života nadalje (učestalija u adolescenata) u usporedbi s 2,4 % u odraslih bolesnika. a bihevioralni poremećaji

bili su prijavljeni u 24,8 % pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s 15,1 % odraslih bolesnika. Većina događaja bilo je blagog ili umjerenog intenziteta, nisu bili ozbiljni i nisu uzrokovali prekid primjene ispitivanog lijeka. Dodatna nuspojava prijavljena u djece bila je psihomotorička hiperaktivnost (4,7%).

U djece u dobi od jednog mjeseca do < 4 godine nije utvrđen specifičan obrazac štetnih događaja u usporedbi sa starijim dobnim pedijatrijskim skupinama. Nisu identificirane značajne sigurnosne informacije koje ukazuju na povećanje incidencije određenog štetnog događaja u ovoj dobnoj skupini. Budući da su dostupni podaci u djece mlađe od 2. godine ograničeni, brivaracetam nije indiciran u ovoj dobnoj skupini. Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni u novorođenčadi.

Starije osobe

Od 130 starijih ispitanika uključenih u program razvoja brivaracetama faze 2/3 (44 bolesnika s epilepsijom), njih 100 bilo je u dobi od 65 do 74 godine, a njih 30 u dobi od 75 do 84 godine. Čini se da je sigurnosni profil u starijih bolesnika sličan onom primijećenom u mlađih odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranjem brivaracetamom u ljudi je ograničeno. U zdravog ispitanika koji je uzeo jednokratnu dozu brivaracetama od 1400 mg prijavljene su somnolencija i omaglica. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće nuspojave kod predoziranja brivaracetamom: mučnina, vrtoglavica, poremećaj ravnoteže, anksioznost, umor, razdražljivost, agresivnost, nesanica, depresija i suicidalne misli. Općenito, nuspojave povezane s predoziranjem brivaracetamom odgovaraju ostalim poznatim nuspojavama.

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog protulijeka za predoziranje brivaracetamom. Liječenje predoziranja treba uključivati opće potporne mjere. Budući da se manje od 10% brivaracetama izluči putem urina, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pospješiti klirens brivaracetama (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX23

Mehanizam djelovanja

Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A*, SV2A), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na presinaptičkoj razini u neuronima i endokrinim stanicama. Iako točnu ulogu tog proteina tek treba razjasniti, pokazalo se da on modulira egzocitozu neuroprijenosnika. Vjeruje se da je vezivanje za SV2A primarni mehanizam kojim brivaracetam ostvaruje svoje antikonvulzivno djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost brivaracetama kao dodatne terapije za parcijalne nastupe napadaja utvrđena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja s primjenom fiksne doze, provedena u ispitanika u dobi od 16 ili više godina. Dnevna doza brivaracetama u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 5 do 200 mg/dan. Sva su ispitivanja uključivala 8-tjedno početno razdoblje, nakon kojega je uslijedilo 12-tjedno razdoblje liječenja bez povećavanja doze. Ispitivani je lijek primalo 1558 bolesnika, od kojih je njih 1099 uzimalo brivaracetam. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje zahtijevali su da bolesnici imaju nekontrolirane parcijalne napadaje unatoč liječenju jednim ili dvama antiepilepticima istodobno. Bolesnici su morali imati najmanje 8 parcijalnih napadaja tijekom početnog razdoblja. Primarne mjere ishoda u ispitivanjima faze 3 bile su postotno smanjenje učestalosti parcijalnih napadaja u odnosu na placebo i stopa bolesnika s odgovorom od 50%, određenim na temelju smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja za 50% u odnosu na početak ispitivanja.

Najčešći antiepileptici koje su bolesnici uzimali u trenutku uključivanja u ispitivanje bili su karbamazepin (40,6%), lamotrigin (25,2%), valproat (20,5%), okskarbazepin (16,0%), topiramat (13,5%), fenitoin (10,2%) i levetiracetam (9,8%). Medijan početne učestalosti napadaja u sva 3 ispitivanja iznosio je 9 napadaja u 28 dana. Srednja vrijednost trajanja epilepsije u bolesnika iznosila je približno 23 godine.

Ishodi djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 2. Sveukupno se brivaracetam pokazao djelotvornim kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih nastupa napadaja u bolesnika u dobi od 16 ili više godina u dozama od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti s obzirom na učestalost parcijalnih nastupa napadaja tijekom 28 dana

Ispitivanje	Placebo	Brivaracetam		
		*Statistički značajno (p-vrijednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Ispitivanje br. 1253 ⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	NP	22,0* (p=0,004)	~	~
Ispitivanje br. 1252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Ispitivanje br. 1358				
	n=259		n=252	n=249
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

~ Doza na kojoj nije provedeno ispitivanje

* Statistički značajno

⁽¹⁾ Približno 20% bolesnika istodobno se liječilo levetiracetamom

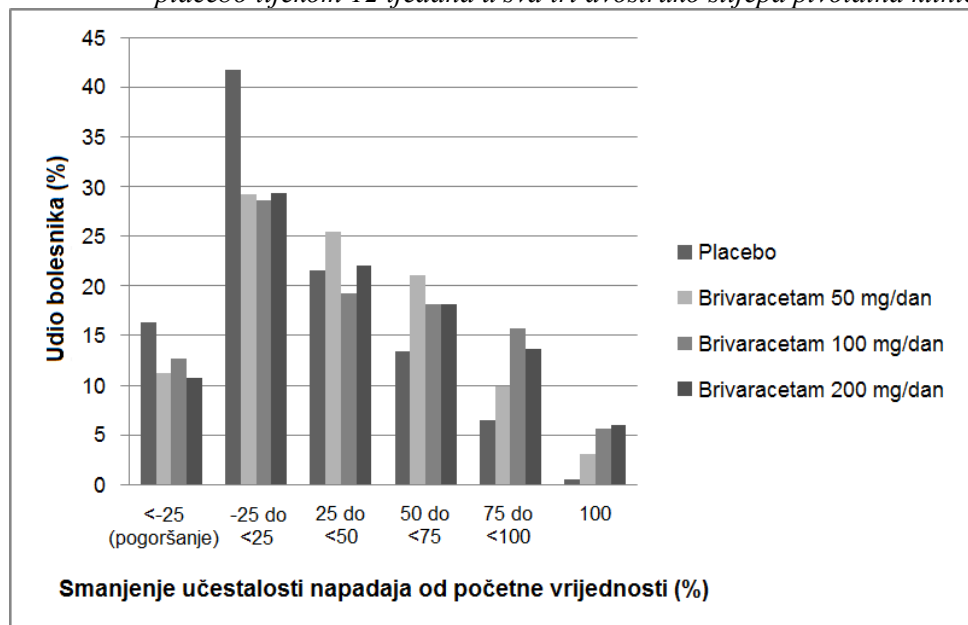
⁽²⁾ Primarni ishod za ispitivanje br. 1252 nije postigao statističku značajnost prema sekvencijalnom testu. Doza od 100 mg/dan je bila nominalno značajna.

U kliničkim je ispitivanjima smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo bilo veće uz dozu od 100 mg/dan nego uz dozu od 50 mg/dan. Osim o dozi ovisnih povećanja incidencije somnolencije i

umora, doze brivaracetama od 50 mg/dan i 100 mg/dan imale su sličan sigurnosni profil, uključujući nuspojave povezane sa SŽS-om i one kod dugoročne primjene.

Slika 1 prikazuje postotak bolesnika (osim onih istodobno liječenih levetiracetamom) prema kategoriji smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja tijekom 28 dana u odnosu na početnu vrijednost u sva 3 ispitivanja. Bolesnici s povećanjem učestalosti parcijalnih napadaja za više od 25% prikazani su slijeva i označeni izrazom “pogoršanje”. Bolesnici koji su ostvarili poboljšanje u vidu smanjenja početne učestalosti parcijalnih napadaja prikazani su u 4 kategorije posve zdesna. Postotak bolesnika u kojih se učestalost parcijalnih napadaja smanjila za najmanje 50% iznosio je 20,3% uz placebo, 34,2% uz dozu od 50 mg/dan, 39,5% uz dozu od 100 mg/dan i 37,8% uz dozu od 200 mg/dan.

Slika 1: Udio bolesnika prema kategoriji odgovora s obzirom na napadaje uz brivaracetam i placebo tijekom 12 tjedana u sva tri dvostruko slijepa pivotalna klinička ispitivanja



U analizi objedinjenih podataka iz triju pivotalnih kliničkih ispitivanja nisu primijećene razlike u djelotvornosti (koja se određivala kao stopa bolesnika s odgovorom od 50%) unutar raspona doza od 50 mg/dan do 200 mg/dan kada se brivaracetam kombinirao s inducirajućim ili neinducirajućim antiepilepticima. U kliničkim je ispitivanjima 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) bolesnika liječenih dozom od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan bilo bez napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika koji su primali placebo.

Poboljšanje medijana postotnog smanjenja učestalosti napadaja tijekom 28 dana među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali napadaje tipa IC (sekundarno generalizirani toničko-klonički napadaji) primijećeno je u (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) i 82,1% (n=75) bolesnika liječenih brivaracetamom u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, u odnosu na 33,3% (n=115)) bolesnika koji su primali placebo.

Nije utvrđena djelotvornost brivaracetama u monoterapiji. Ne preporučuje se primjena brivaracetama u monoterapiji.

Liječenje levetiracetamom

U dvama randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3, levetiracetam se primjenjivao kao istodobni antiepileptik u približno 20% bolesnika. Iako je broj ispitanika ograničen, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo što može biti odraz natjecanja za SV2A vezno mjesto. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću.

U trećem ispitivanju, unaprijed specificirana analiza dokazala je djelotvornost u odnosu na placebo za 100 mg/dan i 200 mg/dan u bolesnika koji su prethodno bili izloženi levetiracetamu. U tih bolesnika opažena je niža djelotvornost u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni levetiracetamom vjerojatno zbog većeg broja prethodno primijenjenih antiepileptika i veće početne učestalosti napadaja.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Tri pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja uključivala su 38 starijih bolesnika u dobi od 65 do 80 godina. Iako su podaci ograničeni, djelotvornost je bila usporediva s onom u mlađih ispitanika.

Otvoreni nastavci ispitivanja

Iz svih je ispitivanja 81,7% bolesnika koji su dovršili sudjelovanje u randomiziranim ispitivanjima bilo uključeno u njihove dugoročne otvorene nastavke. Od trenutka uključivanja u randomizirana ispitivanja, 5,3% ispitanika izloženih brivaracetamu tijekom 6 mjeseci (n=1500) bilo je bez napadaja, a isto je zabilježeno i u 4,6% ispitanika izloženih lijeku tijekom 12 mjeseci (n=1188) te 3,7% onih koji su mu bili izloženi tijekom 24 mjeseca (n=847). Međutim, kako je visok udio ispitanika (26%) zbog nedostatka djelotvornosti prekinuo s otvorenim ispitivanjima, moguće je da se pojavila pristranost odabira zbog boljeg odgovora bolesnika koji su ostali u ispitivanju od onih koji su prerano prekinuli. Među bolesnicima koji su praćeni u otvorenim nastavcima ispitivanja tijekom razdoblja do 8 godina, sigurnosni profil bio je sličan onom primijećenom u kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

U djece s navršene 2 godine i starije, parcijalni nastup napadaja ima sličnu patofiziologiju onoj u adolescenata i odraslih. Iskustvo s lijekovima za liječenje epilepsije upućuje na zaključak da se rezultati ispitivanja djelotvornosti obavljenih na odraslima mogu ekstrapolirati na djecu od navršene 2. godine života, pod uvjetom da su utvrđene prilagodbe pedijatrijskih doza i da je sigurnost dokazana (vidjeti dio 5.2 i 4.8). Doze u bolesnika od navršene 2. godine starosti definirane su prema prilagodbama doze prema tjelesnoj težini koje su utvrđene u svrhu postizanja sličnih koncentracija u plazmi onima zabilježenima u odraslih koji uzimaju djelotvorne doze (dio 5.2).

Dugoročno, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje sigurnosti uključivalo je djecu (od mjesec dana života do < 16 godina) koja su nastavila liječenje nakon završenog ispitivanja FK (vidjeti dio 5.2), djecu koja su nastavila liječenje nakon završenog ispitivanja sigurnosti intravenske (i.v.) primjene i djecu koja su se izravno uključivala u ispitivanje sigurnosti. Djeca koja su se izravno uključila primala su početnu dozu brivaracetama od 1 mg/kg/dan i, ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza se povećavala do 5 mg/kg/dan udvostručavanjem doze u tjednim intervalima. Nijedno dijete nije primilo dozu iznad 200 mg/dan. Za djecu s tjelesnom težinom od 50 kg ili više, početna doza brivaracetama bila je 50 mg/dan, a ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza se povećavala do najviše 200 mg/dan u tjednim koracima od 50 mg/dan.

Iz objedinjenih otvorenih ispitivanja sigurnosti i FK s adjunktivnom terapijom, 186 djece s parcijalnim nastupom napadaja (POS) u dobnom rasponu od mjesec dana života do < 16 godina primalo je brivaracetam, od kojih je 149 liječeno ≥ 3 mjeseca, 138 ≥ 6 mjeseci, 123 ≥ 12 mjeseci, 107 ≥ 24 mjeseca, a 90 ≥ 36 mjeseci.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja brivaracetama u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim nastupima napadaj (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brivaracetam filmom obložene tablete, oralna otopina i otopina za intravensku injekciju pokazuju isti AUC, dok je maksimalna plazmatska koncentracija nešto viša nakon intravenske primjene. Brivaracetam pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, uz malu intraindividualnu i

interindividualnu varijabilnost, a karakterizira je potpuna apsorpcija, vrlo nizak stupanj vezanja za proteine, izlučivanje putem bubrega nakon opsežne biotransformacije te farmakološki neaktivni metaboliti.

Apsorpcija

Brivaracetam se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira, uz apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Medijan $t_{\max}$ za tablete uzete bez hrane iznosi 1 sat ($t_{\max}$ se kreće u rasponu od 0,25 do 3 sata).

Primjena uz obrok s visokim udjelom masnoća usporila je brzinu apsorpcije (medijan $t_{\max}$ iznosio je 3 sata) i snizila maksimalnu plazmatsku koncentraciju brivaracetama (za 37%), dok je opseg apsorpcije ostao nepromijenjen.

Distribucija

Brivaracetam se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi ($\leq 20\%$). Volumen distribucije iznosi 0,5 l/kg, što je vrijednost približno jednaka ukupnoj količini vode u tijelu.

Zbog svoje lipofilnosti (log P), brivaracetam ima visoku prolaznost kroz staničnu membranu (permeabilnost).

Biotransformacija

Brivaracetam se prvenstveno metabolizira hidrolizom amidne skupine, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina (približno 60% eliminacije), te sekundarno putem hidroksilacije na propilnom bočnom lancu (približno 30% eliminacije). Hidrolizi amidne skupine kojom nastaje metabolit u obliku karboksilne kiseline (34% doze u urinu) pridonose hepatična i ekstrahepatična amidaza. U hidroksilaciji brivaracetama *in vitro* posreduje prvenstveno CYP2C19. Oba metabolita dalje se metaboliziraju i tvore zajedničku hidroksilnu kiselinu koja prvenstveno nastaje hidroksilacijom propilnog bočnog lanca na metabolitu karboksilne kiseline (pretežno djelovanjem enzima CYP2C9). *In vivo* je u ljudskih ispitanika s neutralnim mutacijama enzima CYP2C19 stvaranje hidroksi metabolita deseterostruko smanjeno, dok je koncentracija brivaracetama povećana za 22% odnosno 42% u osoba s jednim odnosno oba mutirana alela. Navedena tri metabolita nisu farmakološki aktivna.

Eliminacija

Brivaracetam se prvenstveno eliminira metabolizmom i izlučivanjem urinom. Više od 95% doze, uključujući metabolite, izlučuje se urinom unutar 72 sata nakon primjene. Manje od 1% doze izlučuje se fecesom, a manje od 10% brivaracetama izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom. Terminalni plazmatski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi približno 9 sati. Procjenjuje se da ukupan plazmatski klirens u bolesnika iznosi 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je proporcionalna dozi u rasponu od 10 do najmanje 600 mg.

Interakcije s lijekovima

Brivaracetam se eliminira kroz nekoliko različitih putova, koji uključuju izlučivanje putem bubrega, hidrolizu koja nije posredovana CYP enzimima te oksidacije posredovane CYP enzimima. *In vitro*, brivaracetam nije supstrat ljudskog P-glikoproteina (P-gp) ni proteina rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance proteins*, MRP) 1 i 2, te vjerovatno ni prijenosnog polipeptida organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

Testovi *in vitro* pokazali su da na dispoziciju brivaracetama ne bi trebali značajno utjecati inhibitori CYP enzima (npr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4).

In vitro, brivaracetam nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ili prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1,

OATP1B3, OAT1 i OCT1 u klinički značajnim koncentracijama. In vitro, brivaracetam nije inducirao CYP1A2.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

U ispitivanju provedenom u starijih ispitanika (u dobi od 65 do 79 godina; s klirensom kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) koji su primali 400 mg brivaracetama na dan podijeljeno u dvije doze, plazmatski poluvijek brivaracetama u dobnoj skupini od 65 do 75 godina iznosio je 7,9 sati, a u dobnoj skupini > 75 godina 9,3 sata. Plazmatski klirens brivaracetama u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan (0,76 ml/min/kg) onom u mladih, zdravih ispitanika muškog spola (0,83 ml/min/kg) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanje provedeno u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² bez potrebe za dijalizom) pokazalo je da je plazmatski AUC brivaracetama bio umjereno povišen (+21%) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike, dok je AUC kiselog, hidroksi i hidroksikiselog metabolita bio povećan 3, 4 odnosno 21 puta. Bubrežni klirens tih neaktivnih metabolita bio je deseterostruko smanjen. Metabolit u obliku hidroksilne kiseline nije uzrokovao nikakve sigurnosne probleme u nekliničkim ispitivanjima. Brivaracetam se nije ispitivao u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičko ispitivanje u ispitanika s cirozom jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) pokazalo je slična povećanja izloženosti brivaracetamu neovisno o težini bolesti (50%, 57% odnosno 59%) u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

Procjenjuje se da plazmatska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže opada za 40% kroz raspon tjelesne težine od 46 kg do 115 kg. Međutim, to se ne smatra klinički značajnom razlikom.

Spol

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici brivaracetama s obzirom na spol.

Rasa

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno u bolesnika s epilepsijom pokazalo je da rasa (bijela, azijska) nije značajno utjecala na farmakokinetiku brivaracetama. Broj bolesnika drugog etničkog podrijetla bio je ograničen.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Procjenjuje se da EC₅₀ (plazmatska koncentracija brivaracetama kojom se ostvaruje 50% maksimalnog učinka) iznosi 0,57 mg/l. Ta je plazmatska koncentracija nešto viša od medijana izloženosti koji se postiže nakon primjene brivaracetama u dozama od 50 mg/dan. Daljnje smanjenje učestalosti napadaja postiže se povećanjem doze na 100 mg/dan, te dostiže plato pri dozi od 200 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju s razdobljem procjene od 3 tjedna i tjednom fiksnom titracijom naviše u 3 koraka uz primjenu oralne otopine brivaracetama, procijenjeno je 99 ispitanika u dobi od jednog mjeseca do <16 godina. Brivaracetam je primjenjivan u dozama koje su se povećavale tjedno, od približno 1 mg/kg/dan, 2 mg/kg/dan i 4 mg/kg/dan. Sve doze su prilagođavane prema tjelesnoj težini i nisu prekoračivale maksimum od 50 mg/dan, 100 mg/dan i 200 mg/dan. Na kraju razdoblja procjene, ispitanici su mogli biti podobni za uključivanje u dugoročno ispitivanje praćenja, u kojem su nastavili primati zadnju primijenjenu dozu (vidjeti dio 4.8). Plazmatske koncentracije su se pokazale proporcionalne dozi u svim dobnim skupinama. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno je na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u 3-tjednom PK

ispitivanju i u dugoročnom ispitivanju praćenja koje je u tijeku. U analizu su uključena 232 pedijatrijska bolesnika s epilepsijom, u dobi od 2 mjeseca do 17 godina. Analiza je pokazala da doze od 5,0 (tjelesna težina od 10-20 kg) i 4,0 mg/kg/dan (tjelesna težina 20-50 kg) daju iste prosječne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kao i doza od 200 mg/dan u odraslih. Procijenjeni klirens plazme bio je 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h za djecu s tjelesnom težinom od 10 kg, 20 kg, 30 kg, odnosno 50 kg. U usporedbi s tim, klirens plazme bio je procijenjen na 3,58 l/h u odraslih bolesnika (70 kg tjelesne težine).

Trenutno, nema dostupnih kliničkih podataka za novorođenčad.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakološka ispitivanja pokazala su da su predominantni učinci bili povezani sa SŽS-om (uglavnom prolazna depresija SŽS-a i smanjena spontana lokomotorna aktivnost), primijećeni kod primjene doza višestruko većih (više od 50 puta) od farmakološki aktivne doze brivaracetama od 2 mg/kg. Brivaracetam nije utjecao na funkciju učenja ni pamćenja.

Nalazi koji nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima, ali su opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na psima pri razinama izloženosti sličnima onima koje se postižu uz klinički plazmatski AUC, bili su hepatotoksični učinci (prvenstveno porfirija). Međutim, toksikološki podaci prikupljeni o brivaracetamu i jednom strukturno srodnom spoju ukazuju na to da su se promjene na jetri pasa razvile mehanizmima koji nisu značajni za ljude. Štetne promjene na jetri nisu primijećene u štakora ni majmuna nakon kronične primjene brivaracetama u dozama kojima se postiže izloženost 5 odnosno 42 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC. U majmuna su znakovi u SŽS-u (prostracija, gubitak ravnoteže, nespretni pokreti) primijećeni kod primjene doze 64 puta veće od kliničke vrijednosti C_{max} , ali su oni s vremenom postajali manje primjetni.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ni klastogenu aktivnost. Ispitivanja kancerogenosti nisu ukazala na onkogeni potencijal u štakora, a povećane incidencije hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa smatrale su se posljedicom negenotoksičnog mehanizma djelovanja povezanog s indukcijom jetrenih enzima nalik onoj koju uzrokuje fenobarbiton, za koju se zna da je fenomen specifičan za glodavce.

Brivaracetam nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki te nije pokazao teratogeni potencijal ni u štakora ni u kunića. U kunića je primijećena embriotoksičnost pri dozama brivaracetama koje su bile toksične za majku i kojima se postizala izloženost 8 puta veća od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze. U štakora se pokazalo da brivaracetam prolazi kroz posteljicu i da se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama sličnima majčinim plazmatskim vrijednostima.

Brivaracetam nije pokazao potencijal izazivanja ovisnosti u štakora.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U juvenilnih štakora, razine izloženosti brivaracetamu koje su 6 do 15 puta veće od one izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze inducirale su štetne učinke na razvoj (tj. smrtnost, kliničke znakove, smanjenje tjelesne težine i smanjenje težine mozga). Nije bilo štetnih učinaka na funkciju SŽS-a, neuropatoloških promjena ni histopatoloških promjena na mozgu. U juvenilnih su pasa promjene inducirane brivaracetamom pri razini izloženosti koja je 6 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC bile slične onima primijećenima u odraslih životinja. Nije bilo štetnih učinaka ni na jednu od standardnih mjera ishoda za razvoj i sazrijevanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
citratna kiselina, bezvodna (za podešavanje pH)
metilparahidroksibenzoat (E218)
karmelozanatrij
sukraloza
sorbitol, tekući (E420)
glicerol (E422)
aroma maline (propilenglikol (E1520) 90% – 98%)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.
Nakon prvog otvaranja: 8 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena boca od 300 ml (staklo tipa III) s bijelim zatvaračem sigurnim za djecu (polipropilen), u kutiji koja sadrži i graduiranu štrcaljku za usta od 5 ml (plave graduacijske oznake) i 10 ml (crne graduacijske oznake) (polipropilen, polietilen) te nastavak za štrcaljku (polietilen).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek, čist ili razrijeđen, ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg brivaracetama.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg brivaracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 3,8 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija)

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Briviact je indiciran kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih nastupa napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih bolesnika, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji boluju od epilepsije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Brivaracetam otopina za injekciju/infuziju predstavlja zamjensku opciju za bolesnike u kojih peroralna primjena privremeno nije moguća. Nema iskustva s intravenskom primjenom brivaracetama dvaput na dan tijekom razdoblja duljeg od 4 dana.

Sljedeća tablica daje sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i djecu od navršene 2. godine života. Ukupnu dnevnu dozu treba primijeniti u dvije jednako podijeljene doze, s razmakom od otprilike 12 sati.

Preporučena početna doza	Preporučena doza održavanja	Raspon terapijske doze*
Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više te odrasli		
50 mg/dan (ili 100 mg/dan)**	100 mg/dan	50 – 200 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg		
1 mg/kg/dan (do 2 mg/kg/dan)**	2 mg/kg/dan	1 – 4 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg		
1 mg/kg/dan (do 2,5 mg/kg/dan)**	2,5 mg/kg/dan	1 – 5 mg/kg/dan

* Prema pojedinačnom odgovoru bolesnika, doza se može prilagođavati u ovom rasponu učinkovite doze.

** Prema procjeni liječnika o potrebi za kontrolom napadaja.

Odrasli

Liječenje brivaracetamom može se započeti intravenskom ili peroralnom primjenom. Kod prelaska s peroralne na intravensku primjenu ili obratno, treba zadržati ukupnu dnevnu dozu i učestalost primjene.

Preporučena početna doza je 50 mg/dan ili 100 mg/dan, ovisno o liječnikovoj ocjeni potrebnog smanjenja napadaja u odnosu na moguće nuspojave. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati unutar raspona učinkovite doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više

Preporučena početna doza je 50 mg/dan. Brivaracetam se također može uvesti u dozi od 100 mg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 100 mg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam se također može uvesti u dozi do 2 mg/kg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 2 mg/kg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 1 mg/kg/dan do 4 mg/kg/dan.

Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan. Moguće je također i uvođenje brivaracetama u dozama od 2,5 mg/kg/dan na osnovi procjene liječnika o potrebi za kontrolom napadaja. Preporučena doza održavanja je 2,5 mg/kg/dan. Na osnovi pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu učinkovite doze od 1 mg/kg/dan do 5 mg/kg/dan.

Propuštene doze

Ako su bolesnici propustili uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da uzmu samo jednu dozu čim se sjete, a zatim uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu, ujutro ili navečer. Na taj će se način možda izbjeći pad plazmatske koncentracije brivaracetama ispod granice djelotvornosti i spriječiti nastup napadaja.

Prekid liječenja

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika od navršene 16. godine života, preporučuje se postupno smanjivanje doze za 50 mg/dan svaki tjedan.

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika mlađih od 16 godina, preporučuje se postupno smanjivanje doze za maksimalno pola doze svaki tjedan dok se ne postigne doza od 1 mg/kg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 50 kg) ili 50 mg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili više).

Nakon tjedan dana liječenja dozom od 50 mg/dan, preporučuje se završni tjedan liječenja dozom od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Kliničko iskustvo s bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena brivaracetama u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi.

Na osnovi podataka u odraslih, nije potrebno prilagođavati dozu u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost brivaracetamu bila je povećana u odraslih bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću.

U bolesnika s oštećenjem jetre preporučuju se sljedeće prilagođene dnevne doze primijenjene u 2 doze, u razmaku od oko 12 sati, za sve stupnjeve oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije jetre.

Dob i tjelesna težina	Preporučena početna doza	Preporučena maksimalna dnevna doza
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više i odrasli	50 mg/dan	150 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg	1 mg/kg/dan	3 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg	1 mg/kg/dan	4 mg/kg/dan

Djeca mlađa od 2 godine

Djelotvornost brivaracetama u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine još nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

- Intravenska bolusna injekcija: brivaracetam se može primijeniti kao intravenska bolusna injekcija bez razrjeđivanja.
- Intravenska infuzija: brivaracetam se može razrijediti u kompatibilnom sredstvu za razrjeđivanje i primijeniti u obliku 15-minutne intravenske infuzije (vidjeti dio 6.6). Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Bolusna injekcija ili intravenska infuzija brivaracetama nisu ispitane u akutnim stanjima (npr. kod epileptičkog statusa) i stoga se njihova primjena u takvim stanjima ne preporučuje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima, uključujući brivaracetam, u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika također je ukazala na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz brivaracetam.

Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave bilo kakvi znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja. Vidjeti također dio 4.8 za pedijatrijske podatke.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni su klinički podaci o primjeni brivaracetama u bolesnika s otprije postojećim oštećenjem

jetrene funkcije. Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem brivaracetamom. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje brivaracetamom i razmotriti drugo liječenje.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 19,1 mg natrija po bočici, što odgovara 1% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Formalna ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobno liječenje levetiracetamom

U kliničkim ispitivanjima nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam, iako je njihov broj bio ograničen. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću (vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

U ispitivanju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija između brivaracetama primijenjenog u jednokratnoj dozi od 200 mg i kontinuirane infuzije etanola u dozi od 0,6 g/l u zdravih ispitanika nije primijećena nikakva farmakokinetička interakcija, ali je brivaracetam približno udvostručio učinak alkohola na psihomotoričku funkciju, pažnju i pamćenje. Ne preporučuje se uzimanje brivaracetama s alkoholom.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku brivaracetama

In vitro podaci ukazuju na to da brivaracetam ima nizak interakcijski potencijal. Glavni put biotransformacije brivaracetama je hidroliza neovisna o CYP enzimima. Drugi put biotransformacije uključuje hidroksilaciju posredstvom enzima CYP2C19 (vidjeti dio 5.2).

Plazmatske koncentracije brivaracetama mogu se povećati pri njegovoj istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C19 (npr. flukonazolom, fluvoksaminom), ali se rizik od klinički značajnih interakcija posredovanih enzimom CYP2C19 smatra niskim. Dostupni su ograničeni klinički podaci koji upućuju na to da istodobna primjena kanabidiola može povećati izloženost brivaracetamu u plazmi, moguće putem inhibicije CYP2C19, ali klinički značaj nije poznat.

Rifampicin

U zdravih je ispitanika istodobna primjena sa snažnim enzimskim induktorom rifampicinom (600 mg/dan tijekom 5 dana) smanjila površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije brivaracetama (engl. *area under the curve*, AUC) za 45%. Liječnici koji propisuju lijek trebali bi razmotriti prilagodbu doze brivaracetama u bolesnika koji započinju ili završavaju liječenje rifampicinom.

Antiepileptici koji su snažni enzimski induktori

Plazmatske koncentracije brivaracetama smanjuju se pri njegovoj istodobnoj primjeni s antiepilepticima koji su snažni enzimski induktori (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), ali nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti tablicu 1).

Drugi enzimski induktori

Drugi snažni enzimski induktori (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*]) također mogu smanjiti sistemsku izloženost brivaracetamu. Stoga uvođenje ili prekid liječenja gospinom travom treba provoditi uz oprez.

Učinci brivaracetama na druge lijekove

Brivaracetam u dozi od 50 ili 150 mg/dan nije utjecao na AUC midazolama (koji se metabolizira putem enzima CYP3A4). Rizik od klinički značajnih interakcija s enzimom CYP3A4 smatra se niskim.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da brivaracetam ostvaruje neznatnu ili nikakvu inhibiciju izooblika enzima CYP450 osim za enzim CYP2C19. Brivaracetam može povišiti plazmatsku koncentraciju lijekova metaboliziranih s enzimom CYP2C19 (npr. lanzoprazola, omeprazola, diazepama). Kada se ispitivao *in vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A1/2, ali je inducirao CYP3A4 i CYP2B6. Nije utvrđena indukcija enzima CYP3A4 *in vivo* (vidjeti prethodno navedene informacije za midazolam). Indukcija enzima CYP2B6 nije se ispitivala *in vivo* i brivaracetam može smanjiti plazmatske koncentracije lijekova metaboliziranih s enzimom CYP2B6 (npr. efavirenza). Ispitivanja interakcija *in vitro* provedena radi utvrđivanja potencijalnih inhibitornih učinaka na prijenosnike zaključila su da nema klinički značajnih učinaka, osim za OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibira OAT3 s polovicom maksimalne inhibitorne koncentracije 42 puta većom od C_{max} pri najvećoj kliničkoj dozi. Brivaracetam u dozi od 200 mg/dan može povišiti plazmatsku koncentraciju lijekova koje prenosi OAT3.

Antiepileptici

Moguće interakcije između brivaracetama (50 mg/dan do 200 mg/dan) i drugih antiepileptika ocjenjivale su se u analizi objedinjenih podataka o plazmatskim koncentracijama lijekova iz svih kliničkih ispitivanja faze 2/3, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi placebom kontroliranih ispitivanja faze 2/3 te u posebnim ispitivanjima interakcija između lijekova (za sljedeće antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fenitoin i topiramet). Učinci interakcija na plazmatsku koncentraciju sažeto su prikazani u tablici 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “ C_{max} ”).

Tablica 1: Farmakokinetičke interakcije između brivaracetama i drugih antiepileptika

Istodobno primijenjen antiepileptik	Utjecaj antiepileptika na plazmatsku koncentraciju brivaracetama	Utjecaj brivaracetama na plazmatsku koncentraciju antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Karbamazepin – nema Karbamazepinepoksid ↑ (Vidjeti u nastavku) Nije potrebno prilagođavati dozu.
Klobazam	Nema dostupnih podataka	Nema
Klonazepam	Nema dostupnih podataka	Nema
Lakozamid	Nema dostupnih podataka	Nema
Lamotrigin	Nema	Nema
Levetiracetam	Nema	Nema
Okskarbazepin	Nema	Nema (monohidroksi derivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema
Fenitoin	AUC 21 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nema dostupnih podataka	Nema
Topiramat	Nema	Nema
Valproatna kiselina	Nema	Nema
Zonisamid	Nema dostupnih podataka	Nema

^a Temeljeno na ispitivanju koje uključuje primjenu suprat terapijske doze od 400 mg/dan brivaracetama.

Karbamazepin

Brivaracetam je umjereno reverzibilan inhibitor epoksid hidrolaze koji povećava koncentraciju karbamazepinepoksida, aktivnog metabolita karbamazepina. U kontroliranim se kliničkim ispitivanjima plazmatska koncentracija karbamazepinepoksida povećala za srednju vrijednost od 37%, 62% i 98% uz primjenu brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, uz malu varijabilnost. Nisu primijećeni nikakvi sigurnosni rizici. Nije primijećen aditivan učinak brivaracetama i valproata na AUC karbamazepinepoksida.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena brivaracetama (100 mg/dan) s oralnim kontraceptivom koji sadrži etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) nije utjecala na farmakokinetiku nijedne od tih dviju djelatnih tvari. Kada se brivaracetam u dozi od 400 mg/dan (doza dvostruko veća od preporučene maksimalne dnevne doze) primjenjivao istodobno s oralnim kontraceptivom koji je sadržavao etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg), primijećeno je smanjenje AUC-a estrogena za 27% i AUC-a progestagena za 23%, ali to nije utjecalo na supresiju ovulacije. Načelno nije bilo promjene u profilima koncentracije kroz vrijeme za endogene biljege estradiol, progesteron, luteinizirajući hormon (LH) folikulostimulirajući hormon (FSH) i globulin koji vezuje spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječnici moraju razgovarati sa ženama reproduktivne dobi koje uzimaju brivaracetam o planiranju obitelji i kontracepciji (vidjeti odlomak „Trudnoća“).

Ako žena odluči zatrudnjati, potrebno je pažljivo ponovno ocijeniti prikladnost liječenja brivaracetamom.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

Pokazalo se da je u djece žena s epilepsijom liječenih bilo kojim antiepileptikom prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% zabilježena u općoj populaciji. U liječenoj je populaciji primijećen povećan broj malformacija kod primjene politerapije, ali nije razjašnjeno u kojoj je mjeri to posljedica liječenja i/ili podležće bolesti. Prekid liječenja antiepilepticima može dovesti do egzacerbacije bolesti, što može biti štetno i za majku i za plod.

Rizik povezan s brivaracetamom

Postoji ograničena količina podataka o primjeni brivaracetama u trudnica. Nema podataka o prijenosu kroz posteljicu u ljudi, ali pokazalo se da brivaracetam prolazi kroz posteljicu u štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama nisu utvrdila teratogeni potencijal brivaracetama (vidjeti dio 5.3).

U kliničkim se ispitivanjima brivaracetam primjenjivao kao dodatna terapija; kada se primjenjivao s karbamazepinom, inducirao je o dozi ovisno povećanje koncentracije aktivnog metabolita, karbamazepinepoksida (vidjeti dio 4.5). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost ovog učinka u trudnoći.

Kao mjera opreza, brivaracetam se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije klinički neophodno (tj. ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Brivaracetam se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Uzimajući u obzir korist lijeka za majku, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje brivaracetamom. U slučaju istodobne primjene brivaracetama i karbamazepina, može se povećati količina karbamazepinepoksida koja se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju brivaracetama na plodnost ljudi. Brivaracetam nije utjecao na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brivaracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih razlika u individualnoj osjetljivosti, u nekih se bolesnika mogu javiti somnolencija, omaglica i drugi simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (SŽS). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade s potencijalno opasnim strojevima dok ne vide kako brivaracetam utječe na njihovu sposobnost izvođenja takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 10%) kod liječenja brivaracetamom bile su somnolencija (14,3%) i omaglica (11,0%). Obično su bile blage do umjerene težine. Prijavljena incidencija somnolencije i umora rasla je s povećanjem doze.

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 3,5%, 3,4% i 4,0% u bolesnika randomiziranih za primanje brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan te 1,7% u bolesnika randomiziranih za primanje placeba. Nuspojave koje su najčešće uzrokovale prekid liječenja brivaracetamom bile su omaglica (0,8%) i konvulzija (0,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave identificirane na temelju pregleda tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja s fiksnom dozom u ispitanika ≥ 16 godina starosti i iz iskustva nakon stavljanja lijeka lijeka u promet, navedene su u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost tipa I
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, nesanica, razdražljivost
	manje često	suicidalne ideje, psihotični poremećaj, agresivnost, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, somnolencija
	često	konvulzija, vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	infekcije gornjih dišnih putova, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje, konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

⁽¹⁾ Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija je prijavljena u 0,5% (6/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0% (0/459) bolesnika koji su primali placebo. Četiri od tih ispitanika imala su smanjen broj neutrofila već na početku ispitivanja, koji se zatim dodatno smanjio nakon početka liječenja brivaracetamom. Nijedan od tih 6 slučajeva neutropenije nije bio težak, nije zahtijevao specifično liječenje i nije doveo do prekida liječenja brivaracetamom, te nijedan od njih nije imao pridružene infekcije.

Suicidalne ideje prijavljene su u 0,3% (3/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0,7% (3/459) bolesnika koji su primali placebo. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima brivaracetama provedenima u bolesnika s epilepsijom, nisu zabilježeni slučajevi izvršenih samoubojstava ni pokušaja samoubojstva, ali je oboje prijavljeno u otvorenim nastavcima ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Reakcije koje ukazuju na ranu preosjetljivost (tipa I) prijavljene su kod malog broja bolesnika liječenih brivaracetamom (9/3022) tijekom kliničkog razvoja lijeka.

Nuspojave koje su se javljale kod intravenske primjene načelno su bile slične onima primijećenima kod peroralne primjene. Intravenska primjena bila je povezana s boli na mjestu infuzije u 2,8% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil brivaracetama opažen u djece od navršених mjesec dana života odgovara poznatom sigurnosnom profilu opaženom u odraslih. U otvorenom, nekontroliranom dugoročnom ispitivanju suicidalna ideacija bila je prijavljena u 4,7 % procijenjenih pedijatrijskih bolesnika od 6. godine života nadalje (učestalija u adolescenata) u usporedbi s 2,4 % u odraslih bolesnika, a bihevioralni poremećaji bili su prijavljeni u 24,8 % pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s 15,1 % odraslih bolesnika. Većina događaja bilo je blagog ili umjerenog intenziteta, nisu bili ozbiljni i nisu uzrokovali prekid primjene ispitivanog lijeka. Dodatna nuspojava prijavljena u djece bila je psihomotorička hiperaktivnost (4,7%).

U djece u dobi od jednog mjeseca do < 4 godine nije utvrđen specifičan obrazac štetnih događaja u usporedbi sa starijim dobnim pedijatrijskim skupinama. Nisu identificirane značajne sigurnosne informacije koje ukazuju na povećanje incidencije određenog štetnog događaja u ovoj dobnoj skupini. Budući da su dostupni podaci u djece mlađe od 2 godine ograničeni, brivaracetam nije indiciran u ovoj dobnoj skupini. Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni u novorođenčadi.

Starije osobe

Od 130 starijih ispitanika uključenih u program razvoja brivaracetama faze 2/3 (44 bolesnika s epilepsijom), njih 100 bilo je u dobi od 65 do 74 godine, a njih 30 u dobi od 75 do 84 godine. Čini se da je sigurnosni profil u starijih bolesnika sličan onom primijećenom u mladim odraslim bolesnicima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranje brivaracetamom u ljudi je ograničeno. U zdravog ispitanika koji je uzeo jednokratnu dozu brivaracetama od 1400 mg prijavljene su somnolencija i omaglica.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće nuspojave kod predoziranja brivaracetamom: mučnina, vrtoglavica, poremećaj ravnoteže, anksioznost, umor, razdražljivost, agresivnost, nesanica, depresija i suicidalne misli. Općenito, nuspojave povezane s predoziranje brivaracetamom odgovaraju ostalim poznatim nuspojavama.

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog protulijeka za predoziranje brivaracetamom. Liječenje predoziranja treba uključivati opće potporne mjere. Budući da se manje od 10% brivaracetama izluči putem urina, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pospješiti klirens brivaracetama (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX23

Mehanizam djelovanja

Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A*, SV2A), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na presinaptičkoj razini u neuronima i endokrinim stanicama. Iako točnu ulogu tog proteina tek treba razjasniti, pokazalo se da

on modulira egzocitozu neuroprijenosnika. Vjeruje se da je vezivanje za SV2A primarni mehanizam kojim brivaracetam ostvaruje svoje antikonvulzivno djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost brivaracetama kao dodatne terapije za parcijalne nastupe napadaja utvrđena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja s primjenom fiksne doze, provedena u ispitanika u dobi od 16 ili više godina. Dnevna doza brivaracetama u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 5 do 200 mg/dan. Sva su ispitivanja uključivala 8-tjedno početno razdoblje, nakon kojega je uslijedilo 12-tjedno razdoblje liječenja bez povećavanja doze. Ispitivani je lijek primalo 1558 bolesnika, od kojih je njih 1099 uzimalo brivaracetam. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje zahtijevali su da bolesnici imaju nekontrolirane parcijalne napadaje unatoč liječenju jednim ili dvama antiepilepticima istodobno. Bolesnici su morali imati najmanje 8 parcijalnih napadaja tijekom početnog razdoblja. Primarne mjere ishoda u ispitivanjima faze 3 bile su postotno smanjenje učestalosti parcijalnih napadaja u odnosu na placebo i stopa bolesnika s odgovorom od 50%, određenim na temelju smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja za 50% u odnosu na početak ispitivanja.

Najčešći antiepileptici koje su bolesnici uzimali u trenutku uključivanja u ispitivanje bili su karbamazepin (40,6%), lamotrigin (25,2%), valproat (20,5%), okskarbazepin (16,0%), topiramat (13,5%), fenitoin (10,2%) i levetiracetam (9,8%). Medijan početne učestalosti napadaja u sva 3 ispitivanja iznosio je 9 napadaja u 28 dana. Srednja vrijednost trajanja epilepsije u bolesnika iznosila je približno 23 godine.

Ishodi djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 2. Sveukupno se brivaracetam pokazao djelotvornim kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih nastupa napadaja u bolesnika u dobi od 16 ili više godina u dozama od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti s obzirom na učestalost parcijalnih nastupa napadaja tijekom 28 dana

Ispitivanje	Placebo	Brivaracetam		
		*Statistički značajno (p-vrijednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Ispitivanje br. 1253 ⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	NP	22,0* (p=0,004)	~	~
Ispitivanje br. 1252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Ispitivanje br. 1358				
	n=259		n=252	n=249
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

~ Doza na kojoj nije provedeno ispitivanje

* Statistički značajno

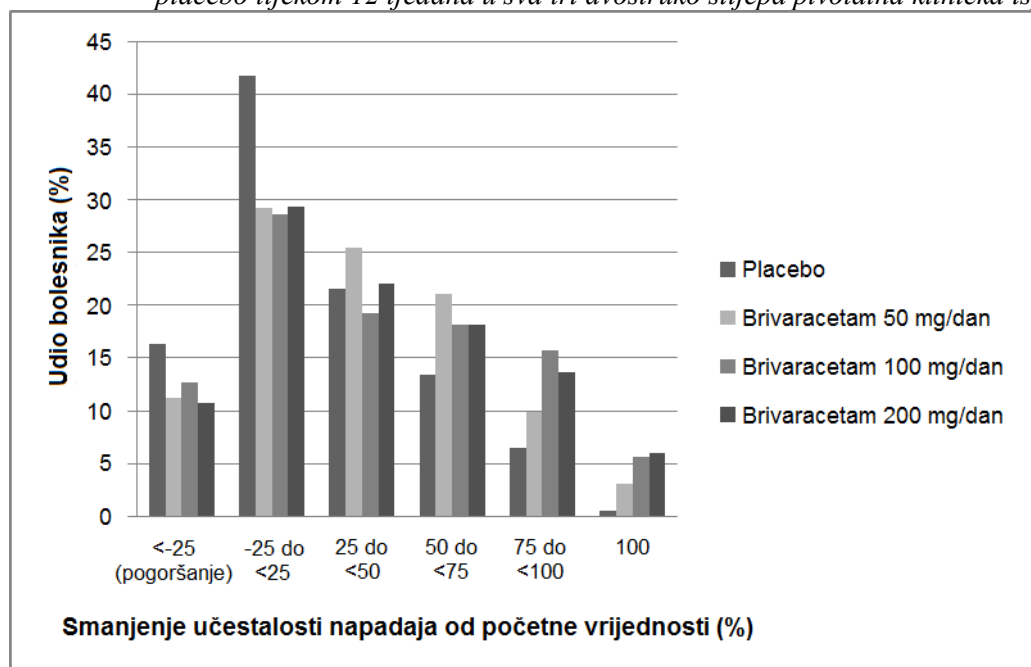
⁽¹⁾ Približno 20% bolesnika istodobno se liječilo levetiracetamom

⁽²⁾ Primarni ishod za ispitivanje br. 1252 nije postigao statističku značajnost prema sekvencijalnom testu. Doza od 100 mg/dan je bila nominalno značajna.

U kliničkim je ispitivanjima smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo bilo veće uz dozu od 100 mg/dan nego uz dozu od 50 mg/dan. Osim o dozi ovisnih povećanja incidencije somnolencije i umora, doze brivaracetama od 50 mg/dan i 100 mg/dan imale su sličan sigurnosni profil, uključujući nuspojave povezane sa SŽS-om i one kod dugoročne primjene.

Slika 1 prikazuje postotak bolesnika (osim onih istodobno liječenih levetiracetamom) prema kategoriji smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja tijekom 28 dana u odnosu na početnu vrijednost u sva 3 ispitivanja. Bolesnici s povećanjem učestalosti parcijalnih napadaja za više od 25% prikazani su slijeva i označeni izrazom “pogoršanje”. Bolesnici koji su ostvarili poboljšanje u vidu smanjenja početne učestalosti parcijalnih napadaja prikazani su u 4 kategorije posve zdesna. Postotak bolesnika u kojih se učestalost parcijalnih napadaja smanjila za najmanje 50% iznosio je 20,3% uz placebo, 34,2% uz dozu od 50 mg/dan, 39,5% uz dozu od 100 mg/dan i 37,8% uz dozu od 200 mg/dan.

Slika 1: Udio bolesnika prema kategoriji odgovora s obzirom na napadaje uz brivaracetam i placebo tijekom 12 tjedana u sva tri dvostruko slijepa pivotalna klinička ispitivanja



U analizi objedinjenih podataka iz triju pivotalnih kliničkih ispitivanja nisu primijećene razlike u djelotvornosti (koja se određivala kao stopa bolesnika s odgovorom od 50%) unutar raspona doza od 50 mg/dan do 200 mg/dan kada se brivaracetam kombinirao s inducirajućim ili neinducirajućim antiepilepticima. U kliničkim je ispitivanjima 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) bolesnika liječenih dozom od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan bilo bez napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika koji su primali placebo.

Poboljšanje medijana postotnog smanjenja učestalosti napadaja tijekom 28 dana među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali napadaje tipa IC (sekundarno generalizirani toničko-klonički napadaji) primijećeno je u (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) i 82,1% (n=75) bolesnika liječenih brivaracetamom u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, u odnosu na 33,3% (n=115)) bolesnika koji su primali placebo.

Nije utvrđena djelotvornost brivaracetama u monoterapiji. Ne preporučuje se primjena brivaracetama u monoterapiji.

Liječenje levetiracetamom

U dvama randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3, levetiracetam se primjenjivao kao istodobni antiepileptik u približno 20% bolesnika. Iako je broj ispitanika ograničen,

u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo što može biti odraz natjecanja za SV2A vezno mjesto. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću.

U trećem ispitivanju, unaprijed specificirana analiza dokazala je djelotvornost u odnosu na placebo za 100 mg/dan i 200 mg/dan u bolesnika koji su prethodno bili izloženi levetiracetamu. U tih bolesnika opažena je niža djelotvornost u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni levetiracetamom vjerojatno zbog većeg broja prethodno primijenjenih antiepileptika i veće početne učestalosti napadaja.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Tri pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja uključivala su 38 starijih bolesnika u dobi od 65 do 80 godina. Iako su podaci ograničeni, djelotvornost je bila usporediva s onom u mlađih ispitanika.

Otvoreni nastavci ispitivanja

Iz svih je ispitivanja 81,7% bolesnika koji su dovršili sudjelovanje u randomiziranim ispitivanjima bilo uključeno u njihove dugoročne otvorene nastavke. Od trenutka uključivanja u randomizirana ispitivanja, 5,3% ispitanika izloženih brivaracetamu tijekom 6 mjeseci (n=1500) bilo je bez napadaja, a isto je zabilježeno i u 4,6% ispitanika izloženih lijeku tijekom 12 mjeseci (n=1188) te 3,7% onih koji su mu bili izloženi tijekom 24 mjeseca (n=847). Međutim, kako je visok udio ispitanika (26%) zbog nedostatka djelotvornosti prekinuo s otvorenim ispitivanjima, moguće je da se pojavila pristranost odabira zbog boljeg odgovora bolesnika koji su ostali u ispitivanju od onih koji su prerano prekinuli. Među bolesnicima koji su praćeni u otvorenim nastavcima ispitivanja tijekom razdoblja do 8 godina, sigurnosni profil bio je sličan onom primijećenom u kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

U djece s navršene 2 godine i starije, parcijalni nastup napadaja ima sličnu patofiziologiju onoj u adolescenata i odraslih. Iskustvo s lijekovima za liječenje epilepsije upućuje na zaključak da se rezultati ispitivanja djelotvornosti obavljenih na odraslima mogu ekstrapolirati na djecu od navršene 2. godine života, pod uvjetom da su utvrđene prilagodbe pedijatrijskih doza i da je sigurnost dokazana (vidjeti dio 5.2 i 4.8). Doze u bolesnika od navršene 2. godine starosti definirane su prema prilagodbama doze prema tjelesnoj težini koje su utvrđene u svrhu postizanja sličnih koncentracija u plazmi onima zabilježenima u odraslih koji uzimaju djelotvorne doze (dio 5.2).

Dugoročno, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje sigurnosti uključivalo je djecu (od mjesec dana života do < 16 godina) koja su nastavila liječenje nakon završenog ispitivanja FK (vidjeti dio 5.2), djecu koja su nastavila liječenje nakon završenog ispitivanja sigurnosti intravenske (i.v.) primjene i djecu koja su se izravno uključivala u ispitivanje sigurnosti. Djeca koja su se izravno uključila primala su početnu dozu brivaracetama od 1 mg/kg/dan i, ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza se povećavala do 5 mg/kg/dan udvostručavanjem doze u tjednim intervalima. Nijedno dijete nije primilo dozu iznad 200 mg/dan. Za djecu s tjelesnom težinom od 50 kg ili više, početna doza brivaracetama bila je 50 mg/dan, a ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza se povećavala do najviše 200 mg/dan u tjednim koracima od 50 mg/dan.

Iz objedinjenih otvorenih ispitivanja sigurnosti i FK s adjunktivnom terapijom, 186 djece s parcijalnim nastupom napadaja (POS) u dobnom rasponu od mjesec dana života do < 16 godina primalo je brivaracetam, od kojih je 149 liječeno ≥ 3 mjeseca, 138 ≥ 6 mjeseci, 123 ≥ 12 mjeseci, 107 ≥ 24 mjeseca, a 90 ≥ 36 mjeseci.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja brivaracetama u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim nastupima napadaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brivaracetam filmom obložene tablete, oralna otopina i otopina za intravensku injekciju pokazuju isti AUC, dok je maksimalna plazmatska koncentracija nešto viša nakon intravenske primjene. Brivaracetam pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, uz malu intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost, a karakterizira je potpuna apsorpcija, vrlo nizak stupanj vezanja za proteine, izlučivanje putem bubrega nakon opsežne biotransformacije te farmakološki neaktivni metaboliti.

Apsorpcija

Brivaracetam se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira, uz apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Medijan $t_{\max}$ za tablete uzete bez hrane iznosi 1 sat ($t_{\max}$ se kreće u rasponu od 0,25 do 3 sata).

Primjena uz obrok s visokim udjelom masnoća usporila je brzinu apsorpcije (medijan $t_{\max}$ iznosio je 3 sata) i snizila maksimalnu plazmatsku koncentraciju brivaracetama (za 37%), dok je opseg apsorpcije ostao nepromijenjen.

Distribucija

Brivaracetam se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi ($\leq 20\%$). Volumen distribucije iznosi 0,5 l/kg, što je vrijednost približno jednaka ukupnoj količini vode u tijelu.

Zbog svoje lipofilnosti (log P), brivaracetam ima visoku prolaznost kroz staničnu membranu (permeabilnost).

Biotransformacija

Brivaracetam se prvenstveno metabolizira hidrolizom amidne skupine, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina (približno 60% eliminacije), te sekundarno putem hidroksilacije na propilnom bočnom lancu (približno 30% eliminacije). Hidrolizi amidne skupine kojom nastaje metabolit u obliku karboksilne kiseline (34% doze u urinu) pridonose hepatična i ekstrahepatična amidaza. U hidroksilaciji brivaracetama *in vitro* posreduje prvenstveno CYP2C19. Oba metabolita dalje se metaboliziraju i tvore zajedničku hidroksilnu kiselinu koja prvenstveno nastaje hidroksilacijom propilnog bočnog lanca na metabolitu karboksilne kiseline (pretežno djelovanjem enzima CYP2C9). *In vivo* je u ljudskih ispitanika s neutralnim mutacijama enzima CYP2C19 stvaranje hidroksi metabolita deseterostruko smanjeno, dok je koncentracija brivaracetama povećana za 22% odnosno 42% u osoba s jednim odnosno oba mutirana alela. Navedena tri metabolita nisu farmakološki aktivna.

Eliminacija

Brivaracetam se prvenstveno eliminira metabolizmom i izlučivanjem urinom. Više od 95% doze, uključujući metabolite, izlučuje se urinom unutar 72 sata nakon primjene. Manje od 1% doze izlučuje se fecesom, a manje od 10% brivaracetama izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom. Terminalni plazmatski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi približno 9 sati. Procjenjuje se da ukupan plazmatski klirens u bolesnika iznosi 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je proporcionalna dozi u rasponu od 10 do najmanje 600 mg.

Interakcije s lijekovima

Brivaracetam se eliminira kroz nekoliko različitih putova, koji uključuju izlučivanje putem bubrega, hidrolizu koja nije posredovana CYP enzimima te oksidacije posredovane CYP enzimima. *In vitro*, brivaracetam nije supstrat ljudskog P-glikoproteina (P-gp) ni proteina rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance proteins*, MRP) 1 i 2, te vjerojatno ni prijenosnog polipeptida organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

Testovi *in vitro* pokazali su da na dispoziciju brivaracetama ne bi trebali značajno utjecati inhibitori CYP enzima (npr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4).

In vitro, brivaracetam nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ili prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1 u klinički značajnim koncentracijama. *In vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A2.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

U ispitivanju provedenom u starijih ispitanika (u dobi od 65 do 79 godina; s klirensom kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) koji su primali 400 mg brivaracetama na dan podijeljeno u dvije doze, plazmatski poluvijek brivaracetama u dobnoj skupini od 65 do 75 godina iznosio je 7,9 sati, a u dobnoj skupini > 75 godina 9,3 sata. Plazmatski klirens brivaracetama u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan (0,76 ml/min/kg) onom u mladih, zdravih ispitanika muškog spola (0,83 ml/min/kg) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanje provedeno u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² bez potrebe za dijalizom) pokazalo je da je plazmatski AUC brivaracetama bio umjereno povišen (+21%) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike, dok je AUC kiselog, hidroksi i hidroksikiselog metabolita bio povećan 3, 4 odnosno 21 puta. Bubrežni klirens tih neaktivnih metabolita bio je deseterostruko smanjen. Metabolit u obliku hidroksilne kiseline nije uzrokovao nikakve sigurnosne probleme u nekliničkim ispitivanjima. Brivaracetam se nije ispitivao u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičko ispitivanje u ispitanika s cirozom jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) pokazalo je slična povećanja izloženosti brivaracetamu neovisno o težini bolesti (50%, 57% odnosno 59%) u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

Procjenjuje se da plazmatska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže opada za 40% kroz raspon tjelesne težine od 46 kg do 115 kg. Međutim, to se ne smatra klinički značajnom razlikom.

Spol

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici brivaracetama s obzirom na spol.

Rasa

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno u bolesnika s epilepsijom pokazalo je da rasa (bijela, azijska) nije značajno utjecala na farmakokinetiku brivaracetama. Broj bolesnika drugog etničkog podrijetla bio je ograničen.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Procjenjuje se da EC₅₀ (plazmatska koncentracija brivaracetama kojom se ostvaruje 50% maksimalnog učinka) iznosi 0,57 mg/l. Ta je plazmatska koncentracija nešto viša od medijana izloženosti koji se postiže nakon primjene brivaracetama u dozama od 50 mg/dan. Daljnje smanjenje učestalosti napadaja postiže se povećanjem doze na 100 mg/dan, te dostiže plato pri dozi od 200 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju s razdobljem procjene od 3 tjedna i tjednom fiksnom titracijom naviše u 3 koraka uz primjenu oralne otopine brivaracetama, procijenjeno je 99 ispitanika u dobi od jednog mjeseca do <16 godina. Brivaracetam je primjenjivan u dozama koje su se povećavale tjedno, od približno 1 mg/kg/dan, 2 mg/kg/dan i 4 mg/kg/dan. Sve doze su prilagođavane prema tjelesnoj

težini i nisu prekoračivale maksimum od 50 mg/dan, 100 mg/dan i 200 mg/dan. Na kraju razdoblja procjene, ispitanici su mogli biti podobni za uključivanje u dugoročno ispitivanje praćenja, u kojem su nastavili primati zadnju primijenjenu dozu (vidjeti dio 4.8). Plazmatske koncentracije su se pokazale proporcionalne dozi u svim dobnim skupinama. Populacijsko farmakokinetičko provedeno je na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u 3-tjednom PK ispitivanju i u dugoročnom ispitivanju praćenja koje je u tijeku. U analizu su uključena 232 pedijatrijska bolesnika s epilepsijom, u dobi od 2 mjeseca do 17 godina. Analiza je pokazala da doze od 5,0 (tjelesna težina od 10-20 kg) i 4,0 mg/kg/dan (tjelesna težina 20-50 kg) daju iste prosječne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kao i doza od 200 mg/dan u odraslih. Procijenjeni klirens plazme bio je 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h za djecu s tjelesnom težinom od 10 kg, 20 kg, 30 kg, odnosno 50 kg. U usporedbi s tim, klirens plazme bio je procijenjen na 3,58 l/h u odraslih bolesnika (70 kg tjelesne težine).

Trenutno, nema dostupnih kliničkih podataka za novorođenčad.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakološka ispitivanja pokazala su da su predominantni učinci bili povezani sa SŽS-om (uglavnom prolazna depresija SŽS-a i smanjena spontana lokomotorna aktivnost), primijećeni kod primjene doza višestruko većih (više od 50 puta) od farmakološki aktivne doze brivaracetama od 2 mg/kg. Brivaracetam nije utjecao na funkciju učenja ni pamćenja.

Nalazi koji nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima, ali su opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na psima pri razinama izloženosti sličnima onima koje se postižu uz klinički plazmatski AUC, bili su hepatotoksični učinci (prvenstveno porfirija). Međutim, toksikološki podaci prikupljeni o brivaracetamu i jednom strukturno srodnom spoju ukazuju na to da su se promjene na jetri pasa razvile mehanizmima koji nisu značajni za ljude. Štetne promjene na jetri nisu primijećene u štakora ni majmuna nakon kronične primjene brivaracetama u dozama kojima se postiže izloženost 5 odnosno 42 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC. U majmuna su znakovi u SŽS-u (prostracija, gubitak ravnoteže, nespretni pokreti) primijećeni kod primjene doze 64 puta veće od kliničke vrijednosti C_{max} , ali su oni s vremenom postajali manje primjetni.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ni klastogenu aktivnost. Ispitivanja kancerogenosti nisu ukazala na onkogeni potencijal u štakora, a povećane incidencije hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa smatrale su se posljedicom negenotoksičnog mehanizma djelovanja povezanog s indukcijom jetrenih enzima nalik onoj koju uzrokuje fenobarbiton, za koju se zna da je fenomen specifičan za glodavce.

Brivaracetam nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki te nije pokazao teratogeni potencijal ni u štakora ni u kunića. U kunića je primijećena embriotoksičnost pri dozama brivaracetama koje su bile toksične za majku i kojima se postizala izloženost 8 puta veća od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze. U štakora se pokazalo da brivaracetam prolazi kroz posteljicu i da se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama sličnima majčinim plazmatskim vrijednostima.

Brivaracetam nije pokazao potencijal izazivanja ovisnosti u štakora.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U juvenilnih štakora, razine izloženosti brivaracetamu koje su 6 do 15 puta veće od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze inducirale su štetne učinke na razvoj (tj. smrtnost, kliničke znakove, smanjenje tjelesne težine i smanjenje težine mozga). Nije bilo štetnih učinaka na funkciju SŽS-a, neuropatoloških promjena ni histopatoloških promjena na mozgu. U juvenilnih su pasa promjene inducirane brivaracetamom pri razini izloženosti koja je 6 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC bile slične onima primijećenima u odraslih životinja. Nije bilo štetnih učinaka ni na jednu od standardnih mjera ishoda za razvoj i sazrijevanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat (trihidrat)
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon razrjeđivanja, otopina brivaracetama za injekciju/infuziju pomiješana sa sredstvima za razrjeđivanje navedenima u dijelu 6.6 fizički je kompatibilna i kemijski stabilna 24 sata kada se čuva u PVC ili poliolefinskim vrećicama na temperaturi do 25°C. S mikrobiološkog stanovišta, lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice (staklo tipa I) deklariranog volumena 6 ml s čepovima od silikonizirane brombutilne gume i aluminijskim/polipropilenskim zaštitnim zatvaračem koji se otkida. Iz jedne bočice za jednokratnu uporabu može se izvući ne manje od 5 ml otopine za injekciju/infuziju.

Jedna kutija sadrži 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj je lijek namijenjen isključivo za jednokratnu uporabu i svu neiskorištenu otopinu treba baciti.

Ako lijek sadrži vidljive čestice ili je promijenio boju, ne smije se primijeniti.

Brivaracetam otopina za injekciju/infuziju fizički je kompatibilna i kemijski stabilna ako se miješa sa sljedećim sredstvima za razrjeđivanje

Sredstva za razrjeđivanje

- otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%)
- otopina glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%)
- otopina Ringerova laktata za injekciju

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/022

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta
14 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/002 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/003 100 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/023 14 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/004 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA) (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A. (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

(Ne za pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 25 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta
14 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/005 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/006 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/007 100 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/024 14 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 25 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/008 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA) (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 25 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 25 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A. (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

(Ne za pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 50 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta
14 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/009 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/010 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/011 100 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/025 14 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 50 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/012 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA)
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 50 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 50 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A. (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

(Ne za pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Briviact 75 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta
14 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/013 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/014 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/015 100 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/026 14 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 75 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/016 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA)
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 75 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 75 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A. (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

(Ne za pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Briviact 100 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta
14 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/017 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/018 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/019 100 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/027 14 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 100 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/020 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA)
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 100 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(Izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 100 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A. (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

(Ne za pakiranja od 14 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA / BOCA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg/ml oralna otopina
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 10 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tekući sorbitol (E420), propilenglikol (E1520) i metilparahidroksibenzoat (E218).
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(samo za kutiju)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

300 ml
Dvije štrcaljke za usta (5 ml i 10 ml) s 2 nastavka priložene su u kutiju. Provjerite sa svojim liječnikom koju štrcaljku trebate koristiti.
Štrcaljke od 10 ml i 5 ml *(kao simboli u boji – samo za kutiju)*

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Primijenite unutar 8 mjeseci nakon prvog otvaranja boce.
Datum otvaranja *(samo za kutiju)*

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60 (*adresa samo za kutiju*)

B-1070 Bruxelles

Belgija (*naziv i adresa samo za kutiju, logotip na kutiji i naljepnici*)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/021

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

briviact 10 mg/ml (*samo za kutiju*)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. (*samo za kutiju*)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

(*samo za kutiju*)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine za injekciju/infuziju sadrži 10 mg brivaracetama.
Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev acetat (trihidrat), ledenu acetatnu kiselinu, natrijev klorid i vodu za injekcije.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 mg/5 ml
10 bočica s otopinom za injekciju/infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/022

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Briviact 10 mg/ml injekcija/infuzija
brivaracetam
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
Briviact 25 mg filmom obložene tablete
Briviact 50 mg filmom obložene tablete
Briviact 75 mg filmom obložene tablete
Briviact 100 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Briviact i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Briviact
3. Kako uzimati Briviact
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Briviact
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Briviact i za što se koristi

Što je Briviact

Briviact sadrži djelatnu tvar brivaracetam. Pripada skupini lijekova koji se zovu „antiepileptici“. Ti se lijekovi koriste za liječenje epilepsije.

Za što se Briviact koristi

- Briviact se koristi u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2 godine.
- Koristi se za liječenje jedne vrste epilepsije s djelomičnim napadajima uz sekundarnu generalizaciju ili bez nje.
- Parcijalni napadaji su napadaji koji započinju tako da zahvaćaju samo jednu stranu mozga. Ti se parcijalni napadaji mogu proširiti i zahvatiti veća područja na obje strane mozga – to se naziva sekundarnom generalizacijom.
- Dobili ste ovaj lijek kako bi se smanjio broj napadaja koje imate. Briviact se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za liječenje epilepsije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Briviact

Nemojte uzimati Briviact

- ako ste alergični na brivaracetam, druge slične kemijske spojeve poput levetiracetama ili piracetama ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Briviact.
- ako ste ikada imali težak kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima nakon uzimanja lijeka Briviact.
Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, prijavljene su u vezi s liječenjem lijekom Briviact. Prestanite uzimati Briviact i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Briviact:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je Briviact razmišljali su o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o tome, odmah se javite svom liječniku.
- ako imate jetrenih tegoba, Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi dozu.

Djeca

Primjena lijeka Briviact ne preporučuje se u djece mlađe od 2 godine.

Drugi lijekovi i Briviact

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova – to je stoga što će Vaš liječnik možda trebati prilagoditi Vašu dozu lijeka Briviact:

- rifampicin – lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija
- gospinu travu, (također poznatu kao *Hypericum perforatum*) - biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe, kao i drugih stanja.

Briviact s alkoholom

- Ne preporučuje se kombinirati ovaj lijek s alkoholom.
- Ako pijete alkohol dok uzimate Briviact, negativni učinci alkohola mogu se pojačati.

Trudnoća i dojenje

Žene koje mogu zatrudnjati trebaju razgovarati s liječnikom o upotrebi kontraceptiva.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimati Briviact tijekom trudnoće jer učinci lijeka Briviact na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.

Ne preporučuje se dojit dijete dok uzimate Briviact jer Briviact prelazi u majčino mlijeko.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Prekid liječenja može povećati učestalost napadaja i naškoditi djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Tijekom liječenja lijekom Briviact možete osjećati pospanost, omaglicu ili umor.
- Pojava tih učinaka vjerojatnija je na početku liječenja ili nakon povećanja doze.
- Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni rukovati alatima ili strojevima dok ne vidite kako ovaj lijek utječe na Vas.

Briviact sadrži laktozu i natrij

Briviact filmom obložene tablete sadrže:

- laktozu (jednu vrstu šećera) – Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.
- natrij – Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Briviact

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Drugi oblik/oblici ovog lijeka mogu biti prikladniji za određene

bolesnike, primjerice za djecu (npr. ako ne mogu progutati cijelu tabletu); obratite se liječniku ili ljekarniku.

Briviact ćete uzimati zajedno s drugim lijekovima za epilepsiju.

Koliko lijeka uzeti

Vaš liječnik će odrediti odgovarajuću dnevnu dozu za Vas. Uzmite dnevnu dozu u dvije jednako podijeljene doze, u razmaku od oko 12 sati.

Adolescenti i djeca s tjelesnom težinom od 50 kg ili više i odrasli

- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 25 mg do 100 mg i uzima se dvaput dnevno. Vaš liječnik se zatim može odlučiti za prilagodbu Vaše doze kako bi se pronašla najbolja doza za Vas.

Adolescenti i djeca s tjelesnom težinom od 20 kg do manje od 50 kg

- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 0,5 mg do 2 mg po kilogramu tjelesne težine i uzima se dvaput dnevno. Vaš liječnik se zatim može odlučiti za prilagodbu Vaše doze kako bi se pronašla najbolja doza za Vas.

Djeca s tjelesnom težinom od 10 kg do manje od 20 kg

- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 0,5 mg do 2,5 mg po kilogramu tjelesne težine i uzima se dvaput dnevno. Liječnik Vašeg djeteta se zatim može odlučiti za prilagodbu djetetove doze kako bi se pronašla najbolja doza za Vaše dijete.

Osobe s jetrenim tegobama

Ako imate jetrenih tegoba:

- kao adolescent ili dijete s tjelesnom težinom od 50 kg ili više ili kao odrasla osoba, najveća doza koju ćete uzimati bit će 75 mg dvaput dnevno.
- kao adolescent ili dijete s tjelesnom težinom od 20 kg do manje od 50 kg, najveća doza koju ćete uzimati je 1,5 mg za svaki kg tjelesne težine, dvaput dnevno.
- najveću dozu koju može uzimati dijete s tjelesnom težinom od 10 kg do manje od 20 kg je 2 mg za svaki kg tjelesne težine, dvaput dnevno.

Kako uzimati Briviact tablete

- Tablete progutajte cijele, uz čašu tekućine.
- Lijek se može uzimati s hranom ili bez nje.

Koliko dugo uzimati Briviact

Briviact je lijek za dugoročno liječenje – nastavite ga uzimati dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Ako uzmete više lijeka Briviact nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Briviact nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Možete osjećati omaglicu i pospanost.

Također možete imati bilo koji od sljedećih simptoma: mučnina, vrtoglavica, problemi u održavanju ravnoteže, tjeskoba, izrazit umor, razdražljivost, agresivnost, nesanica, depresija, razmišljanja o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, ili pokušaji da to učinite.

Ako zaboravite uzeti Briviact

- Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite.
- Nakon toga uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako niste sigurni što učiniti, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Briviact

- Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Naime, prekid liječenja može povećati broj napadaja koje imate.

- Ako liječnik od Vas zatraži da prestanete uzimati ovaj lijek, on će postupno smanjivati dozu. To pomaže spriječiti povratak napadaja ili njihovo pogoršanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- pospanost ili omaglica

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- gripa
- izrazit umor
- konvulzija, vrtoglavica (osjećaj da se sve oko Vas vrti)
- mučnina, povraćanje, zatvor
- depresija, tjeskoba, nesanica, razdražljivost
- infekcije nosa i grla (poput prehlade), kašalj
- smanjen apetit

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- alergijske reakcije
- abnormalne misli i/ili gubitak dodira sa stvarnošću (psihotični poremećaj), agresivno ponašanje, nervozna uzbuđenost (agitacija)
- razmišljanje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu; odmah to priopćite svojem liječniku
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (što se naziva „neutropenijom“) – vidljivo u nalazima krvnih pretraga

Nepoznate: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- rašireni osip s mjehurićima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom)

Dodatne nuspojave u djece

Česte: može zahvatiti u do 1 na 10 osoba

- nemir i hiperaktivnost (psihomotorička hiperaktivnost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Briviact

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ / „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Briviact sadrži

Djelatna tvar je brivaracetam.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ili 100 mg brivaracetama.

Drugi sastojci su:

Jezgra

umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, betadeks, bezvodna laktoza, magnezijev stearat

Ovojnica

- 10 mg filmom obložene tablete: poli(vinilnialkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol (3350), talk
- 25 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol (3350), talk, žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)
- 50 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol (3350), talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172)
- 75 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol (3350), talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)
- 100 mg filmom obložene tablete: poli(vinilnialkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol (3350), talk, žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)

Kako Briviact izgleda i sadržaj pakiranja

Briviact 10 mg su bijele do bjelkaste, okrugle, filmom obložene tablete promjera 6,5 mm, s utisnutom oznakom „u 10“ na jednoj strani.

Briviact 25 mg su sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 8,9 mm x 5,0 mm, s utisnutom oznakom „u 25“ na jednoj strani.

Briviact 50 mg su žute, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 11,7 mm x 6,6 mm, s utisnutom oznakom „u 50“ na jednoj strani.

Briviact 75 mg su ljubičaste, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 13,0 mm x 7,3 mm, s utisnutom oznakom „u 75“ na jednoj strani.

Briviact 100 mg su zeleno-sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 14,5 mm x 8,1 mm, s utisnutom oznakom „u 100“ na jednoj strani.

Briviact tablete zapakirane su u blister pakiranja uložena u kutije koje sadrže 14, 56, 14 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženu tabletu ili višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta.

Sva su pakiranja dostupna u PVC/PCTFE-aluminij blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

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 (Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20 / VEDIM Sp. z o.o.

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Briviact 10 mg/ml oralna otopina brivaracetam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Briviact i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Briviact
3. Kako uzimati Briviact
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Briviact
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Briviact i za što se koristi

Što je Briviact

Briviact sadrži djelatnu tvar brivaracetam. Pripada skupini lijekova koji se zovu „antiepileptici“. Ti se lijekovi koriste za liječenje epilepsije.

Za što se Briviact koristi

- Briviact se koristi u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2 godine.
- Koristi se za liječenje jedne vrste epilepsije s djelomičnim napadajima uz sekundarnu generalizaciju ili bez nje“.
- Parcijalni napadaji su napadaji koji započinju tako da zahvaćaju samo jednu stranu mozga. Ti se parcijalni napadaji mogu proširiti i zahvatiti veća područja na obje strane mozga – to se naziva „sekundarnom generalizacijom“.
- Dobili ste ovaj lijek kako bi se smanjio broj napadaja koje imate. Briviact se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za liječenje epilepsije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Briviact

Nemojte uzimati Briviact:

- ako ste alergični na brivaracetam, druge slične kemijske spojeve poput levetiracetama ili piracetama ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Briviact.
- ako ste ikada imali težak kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima nakon uzimanja lijeka Briviact.
Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, prijavljene su u vezi s liječenjem lijekom Briviact. Prestanite uzimati Briviact i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Briviact:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je Briviact razmišljali su o samoozljeđivanju ili

- samoubojstvu. Ako u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o tome, odmah se javite svom liječniku.
- ako imate jetrenih tegoba, Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi dozu.

Djeca

Primjena lijeka Briviact ne preporučuje se u djece mlađe od 2 godine.

Drugi lijekovi i Briviact

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova – to je stoga što će Vaš liječnik možda trebati prilagoditi Vašu dozu lijeka Briviact:

- rifampicin - lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija
- gospinu travu, (također poznatu kao *Hypericum perforatum*) – biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe, kao i drugih stanja.

Briviact s alkoholom

- Ne preporučuje se kombinirati ovaj lijek s alkoholom.
- Ako pijete alkohol dok uzimate Briviact, negativni učinci alkohola mogu se pojačati.

Trudnoća i dojenje

Žene koje mogu zatrudnjati trebaju razgovarati s liječnikom o upotrebi kontraceptiva.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimati Briviact tijekom trudnoće jer učinci lijeka Briviact na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.

Ne preporučuje se dojit dijete dok uzimate Briviact jer Briviact prelazi u majčino mlijeko.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Prekid liječenja može povećati učestalost napadaja i naškoditi djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Tijekom liječenja lijekom Briviact možete osjećati pospanost, omaglicu ili umor.
- Pojava tih učinaka vjerojatnija je na početku liječenja ili nakon povećanja doze.
- Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni rukovati alatima ili strojevima dok ne vidite kako ovaj lijek utječe na Vas.

Briviact oralna otopina sadrži metilparahidroksibenzoat, natrij, sorbitol i propilenglikol

- Metilparahidroksibenzoat (E218): Može uzrokovati alergijske reakcije (koje mogu biti odgođene).
- Natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po mililitru, tj. zanemarive količine natrija.
- Sorbitol (E420) (jedna vrsta šećera): Ovaj lijek sadrži 168 mg sorbitola u jednom mililitru. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete(uzme) ili primite(primi) ovaj lijek.
- Propilenglikol (E1520): Ovaj lijek sadrži najviše 5,5 mg propilenglikola u jednom mililitru.

3. Kako uzimati Briviact

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Briviact ćete uzimati zajedno s drugim lijekovima za epilepsiju.

Koliko lijeka uzeti

Vaš liječnik će odrediti odgovarajuću dnevnu dozu za Vas. Uzmite dnevnu dozu u dvije jednako podijeljene doze, u razmaku od oko 12 sati.

Adolescenti i djeca s tjelesnom težinom od 50 kg ili više i odrasli

- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 25 mg do 100 mg i uzima se dvaput dnevno. Vaš liječnik se zatim može odlučiti za prilagodbu Vaše doze kako bi se pronašla najbolja doza za Vas.

Tablica u nastavku prikazuje samo primjere doza koje se mogu uzimati i koju štrcaljku koristiti. Vaš liječnik će odlučiti koja je odgovarajuća doza za Vas i koju štrcaljku koristiti, ovisno o Vašoj tjelesnoj težini.

Doza u ml koja se uzima dvaput dnevno i koju štrcaljku uzeti – za adolescente i djecu tjelesne težine od 50 kg ili više i odrasle:

Tjelesna težina	Doza u ml (odgovara 25 mg)	Doza u ml (odgovara 50 mg)	Doza u ml (odgovara 75 mg)	Doza u ml (odgovara 100 mg)
50 kg ili više	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
		Koristite štrcaljku od 5 ml (plave oznake za volumen)		Koristite štrcaljku od 10 ml (crne oznake za volumen)

Adolescenti i djeca s tjelesnom težinom od 20 kg do manje od 50 kg

- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 0,5 mg do 2 mg po kilogramu tjelesne težine i uzima se dvaput dnevno. Vaš liječnik se zatim može odlučiti za prilagodbu Vaše doze kako bi se pronašla najbolja doza za Vas.

Tablica u nastavku prikazuje samo primjere doza koje se mogu uzimati i koju štrcaljku koristiti. Vaš liječnik će odlučiti koja je odgovarajuća doza za Vas i koju štrcaljku koristiti, ovisno o Vašoj tjelesnoj težini.

Doza u ml koja se uzima dvaput dnevno i koju štrcaljku uzeti – za adolescente i djecu tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg:

Tjelesna težina	Doza u ml (odgovara 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Doza u ml (odgovara 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Doza u ml (odgovara 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Doza u ml (odgovara 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)
20 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml
25 kg	1,25 ml	2,5 ml	3,75 ml	5 ml
30 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml*
35 kg	1,75 ml	3,5 ml	5,25 ml*	7 ml*
40 kg	2 ml	4 ml	6 ml*	8 ml*
45 kg	2,25 ml	4,5 ml	6,75 ml*	9 ml*
		Koristite štrcaljku od 5 ml (plave oznake za volumen)		
		Za volumen između 0,5 ml i 5 ml, koristite štrcaljku za usta od 5 ml (plave oznake za volumen)		
		* Za volumen veći od 5 ml i do 10 ml, koristite štrcaljku za usta od 10 ml (crne oznake za volumen)		

Djeca s tjelesnom težinom od 10 kg do manje od 20 kg

- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 0,5 mg do 2,5 mg po kilogramu tjelesne težine i uzima se dvaput dnevno. Liječnik Vašeg djeteta se zatim može odlučiti za prilagodbu djetetove doze kako bi se pronašla najbolja doza za Vaše dijete.

Tablica u nastavku prikazuje samo primjere doza koje se mogu uzimati i koju štrcaljku koristiti. Vaš liječnik će odlučiti koja je odgovarajuća doza za Vas i koju štrcaljku koristiti, ovisno o Vašoj tjelesnoj težini.

Doza u ml koja se uzima dvaput dnevno i koju štrcaljku uzeti – za djecu tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg:

Tjelesna težina	Doza u ml (odgovara 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Doza u ml (odgovara 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Doza u ml (odgovara 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Doza u ml (odgovara 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Doza u ml (odgovara 2,5 mg/kg = 0,25 ml/kg)
10 kg	0,5 ml	1,25 ml	1,5 ml	2 ml	2,5 ml
12 kg	0,6 ml	1,5 ml	1,8 ml	2,4 ml	3,0 ml
14 kg	0,7 ml	1,75 ml	2,1 ml	2,8 ml	3,5 ml
15 kg	0,75 ml	1,9 ml	2,25 ml	3 ml	3,75 ml
Koristite štrcaljku od 5 ml (plave oznake za volumen)					

Osobe s jetrenim tegobama

Ako imate jetrenih tegoba:

- kao adolescent ili dijete s tjelesnom težinom od 50 kg i više, ili kao odrasla osoba, najveća doza koju ćete uzimati bit će 75 mg dvaput dnevno.
- kao adolescent ili dijete s tjelesnom težinom od 20 kg do manje od 50 kg, najveća doza koju ćete uzimati je 1,5 mg za svaki kg tjelesne težine, dvaput dnevno.
- najveća doza koju može uzimati dijete s tjelesnom težinom od 10 kg do manje od 20 kg je 2 mg za svaki kg tjelesne težine, dvaput dnevno.

Kako uzimati Briviact oralnu otopinu

- Briviact oralnu otopinu možete uzeti samu ili je možete razrijediti u vodi ili voćnom soku neposredno prije uzimanja.
- Lijek se može uzeti s hranom ili bez nje.

Upute za uporabu za bolesnike ili njegovatelje:

Dvije štrcaljke za usta bit će priložene u kutiju. Provjerite sa svojim liječnikom koristite li odgovarajuću štrcaljku.

- Za volumen između 0,5 i 5 ml, trebate koristiti štrcaljku za usta od 5 ml (plave oznake za volumen) priloženu u kutiju, kako biste osigurali točno doziranje.
- Za volumen veći od 5 ml i do 10 ml, trebate koristiti štrcaljku za usta od 10 ml (crne oznake za volumen) priloženu u kutiju, kako biste osigurali točno doziranje.

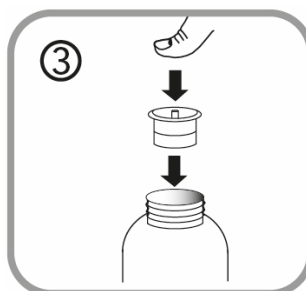
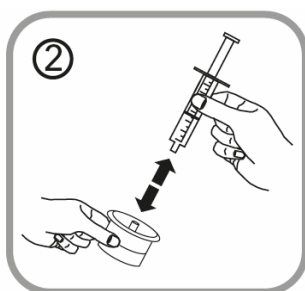
5 ml štrcaljka za usta	10 ml štrcaljka za usta
Štrcaljka za usta volumena 5 ml ima 2 preklapajuće plave oznake za volumen: u koracima od 0,25 ml i u koracima od 0,1 ml.	Štrcaljka za usta volumena 10 ml ima crne oznake za volumen u koracima od 0,25 ml.

- Otvorite bocu: pritisnite zatvarač i okrenite ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (slika 1)



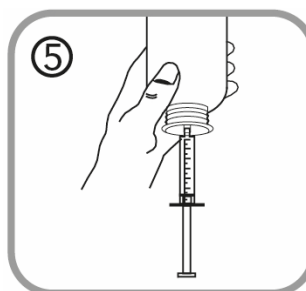
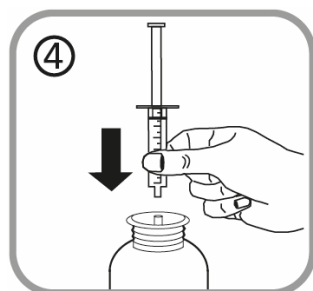
Slijedite ove upute kada prvi put uzimate Briviact:

- Skinite nastavak sa štrcaljke za usta (slika 2).
- Stavite nastavak na vrh boce (slika 3). Provjerite je li dobro pričvršćen. Ne morate ukloniti nastavak nakon uporabe.

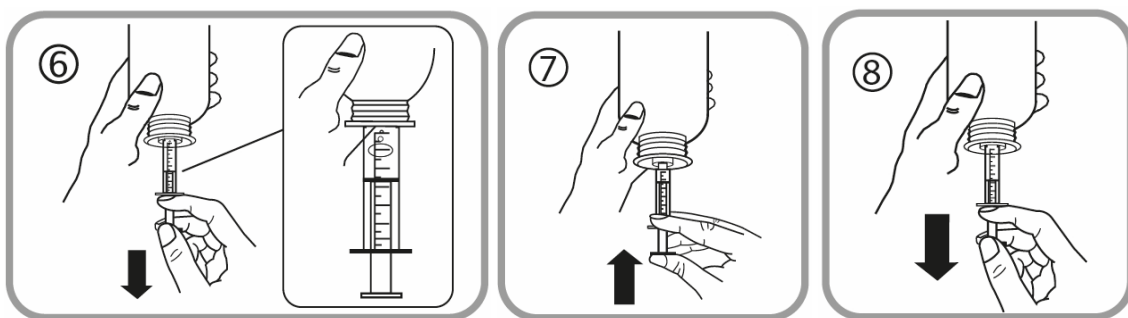


Slijedite ove upute svaki put kada uzimate Briviact:

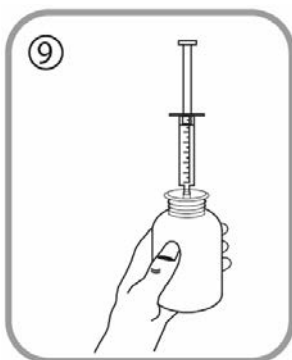
- Stavite štrcaljku za usta na otvor na nastavku (slika 4).
- Preokrenite bocu (slika 5).



- Jednom rukom držite preokrenutu bocu, a drugom rukom napunite štrcaljku za usta.
- Povlačite klip prema dolje kako biste uvukli malu količinu otopine u štrcaljku za usta (slika 6).
- Zatim pritisnite klip prema gore da biste uklonili sve zračne mjehuriće koji bi mogli biti u štrcaljki (slika 7).
- Povucite klip do oznake na štrcaljki za usta koja označava mililitarsku (ml) dozu koju Vam je propisao Vaš liječnik (slika 8). Klip se može podići natrag u cijev pri prvom doziranju. Stoga pazite da klip ostane na mjestu dok se štrcaljka za usta ne odvoji od boce.

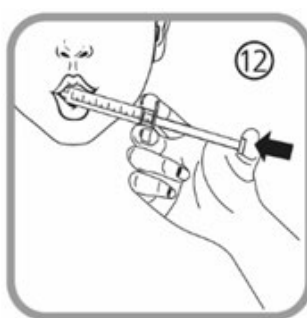
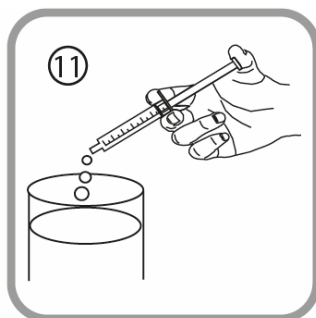


- Okrenite bocu tako da stoji uspravno (slika 9).
- Izvadite štrcaljku za usta iz nastavka (slika 10).

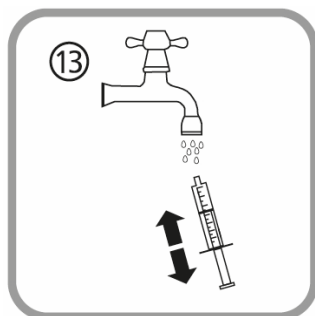


Lijek možete popiti na dva načina:

- istisnete sadržaj štrcaljke u vodu (ili voćni sok) pritiskanjem klipa na dno štrcaljke za usta (slika 11) – zatim ćete trebati popiti svu vodu (dodajte točno onoliko koliko je dovoljno da se lako popije) **ili**
- popijte otopinu izravno iz štrcaljke za usta bez vode – popijte cijeli sadržaj štrcaljke (slika 12).



- Zatvorite bocu plastičnim navojnim zatvaračem (ne morate skidati nastavak).
- Da biste očistili štrcaljku za usta, isperite je samo hladnom vodom, pomičući klip nekoliko puta gore-dolje kako biste uvukli i izbacili vodu, bez odvajanja dviju komponenti štrcaljke (slika 13).



- Bocu, štrcaljku za usta i uputu o lijeku držite u kutiji.

Koliko dugo uzimati Briviact

Briviact je lijek za dugoročno liječenje – nastavite ga uzimati dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Ako uzmete više lijeka Briviact nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Briviact nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Možete osjećati omaglicu i pospanost.

Također možete imati bilo koji od sljedećih simptoma: mučnina, vrtoglavica, problemi u održavanju ravnoteže, tjeskoba, izrazit umor, razdražljivost, agresivnost, nesanica, depresija, razmišljanja o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, ili pokušaji da to učinite.

Ako zaboravite uzeti Briviact

- Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite.
- Nakon toga uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako niste sigurni što učiniti, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Briviact

- Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Naime, prekid liječenja može povećati broj napadaja koje imate.
- Ako liječnik od Vas zatraži da prestanete uzimati ovaj lijek, on će postupno smanjivati dozu. To pomaže spriječiti povratak napadaja ili njihovo pogoršanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- pospanost ili omaglica

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- gripa
- izrazit umor
- konvulzija, vrtoglavica (osjećaj da se sve oko Vas vrti)
- mučnina, povraćanje, zatvor
- depresija, tjeskoba, nesanica, razdražljivost
- infekcije nosa i grla (poput prehlade), kašalj
- smanjen apetit

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- alergijske reakcije
- abnormalne misli i/ili gubitak dodira sa stvarnošću (psihotični poremećaj), agresivno ponašanje, nervozna uzbuđenost (agitacija)
- razmišljanje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu – odmah obavijestite svog liječnika, smanjen broj bijelih krvnih stanica (što se naziva „neutropenijom“) – vidljivo u nalazima krvnih pretraga

Nepoznate: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- rašireni osip s mjehurićima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom)

Dodatne nuspojave u djece

Česte: može zahvatiti u do 1 na 10 osoba

- nemir i hiperaktivnost (psihomotorička hiperaktivnost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Briviact

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.
- Primijenite unutar 8 mjeseci nakon prvog otvaranja boce.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Briviact sadrži

Djelatna tvar je brivaracetam.

Jedan mililitar (ml) sadrži 10 miligrama (mg) brivaracetama.

Drugi sastojci su: natrijev citrat, bezvodna citratna kiselina, metilparahidroksibenzoat (E218), karmelozanatrij, sukraloza, tekući sorbitol (E420), glicerol (E422), aroma maline (propilenglikol (E1520) 90% - 98%), pročišćena voda.

Kako Briviact izgleda i sadržaj pakiranja

Briviact 10 mg/ml oralna otopina je blago viskozna, bistra, bezbojna do žućkasta tekućina.

Staklena boca lijeka Briviact od 300 ml pakirana je u kutiju koja sadrži polipropilensku/polietilensku štrcaljku za usta od 10 ml (crne oznake za volumen), polipropilensku/polietilensku štrcaljku za usta od 5 ml (plave oznake za volumen) te polietilenske nastavke za štrcaljke.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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 (Belgique/Belgien)

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

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

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju brivaracetam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Briviact i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Briviact
3. Kako primjenjivati Briviact
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Briviact
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Briviact i za što se koristi

Što je Briviact

Briviact sadrži djelatnu tvar brivaracetam. Pripada skupini lijekova koji se zovu „antiepileptici“. Ti se lijekovi koriste za liječenje epilepsije.

Za što se Briviact koristi

- Briviact se koristi u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2 godine.
- Koristi se za liječenje jedne vrste epilepsije s djelomičnim napadajima uz sekundarnu generalizaciju ili bez nje“.
- Parcijalni napadaji su napadaji koji započinju tako da zahvaćaju samo jednu stranu mozga. Ti se parcijalni napadaji mogu proširiti i zahvatiti veća područja na obje strane mozga – to se naziva „sekundarnom generalizacijom“.
- Dobili ste ovaj lijek kako bi se smanjio broj napadaja koje imate. Briviact se primjenjuje zajedno s lijekovima za liječenje epilepsije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Briviact

Nemojte primjenjivati Briviact:

- ako ste alergični na brivaracetam, slične kemijske spojeve poput levetiracetama ili piracetama ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Briviact.
- ako ste ikada imali težak kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima nakon uzimanja lijeka Briviact.
Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, prijavljene su u vezi s liječenjem lijekom Briviact. Prestanite uzimati Briviact i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Briviact:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je Briviact razmišljali su o samoozljeđivanju ili

- samoubojstvu. Ako u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o tome, odmah se javite svom liječniku.
- ako imate jetrenih tegoba - Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi dozu.

Djeca

Primjena lijeka Briviact ne preporučuje se u djece mlađe od 2 godine.

Drugi lijekovi i Briviact

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno, obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova – to je stoga što će Vaš liječnik možda trebati prilagoditi Vašu dozu lijeka Briviact ako uzimate sljedeće lijekove:

- rifampicin, lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija.
- gospinu travu, (također poznatu kao *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe, kao i ostalih stanja.

Briviact s alkoholom

- Ne preporučuje se kombinirati ovaj lijek s alkoholom.
- Ako pijete alkohol dok primjenjivate Briviact, negativni učinci alkohola mogu se pojačati.

Trudnoća i dojenje

Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju razgovarati s liječnikom o upotrebi kontraceptiva.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimati Briviact tijekom trudnoće jer učinci lijeka Briviact na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.

Ne preporučuje se dojiti dijete dok uzimate Briviact jer Briviact prelazi u majčino mlijeko.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Prekid liječenja može povećati učestalost napadaja i naškoditi djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Tijekom liječenja lijekom Briviact možete osjećati pospanost, omaglicu ili umor.
- Pojava tih učinaka vjerojatnija je na početku liječenja ili nakon povećanja doze.
- Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni rukovati alatima ili strojevima dok ne vidite kako ovaj lijek utječe na Vas.

Briviact sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 19,1 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Briviact

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Briviact ćete primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za epilepsiju.

- Kada započnete liječenje lijekom Briviact, uzimat ćete ga kroz usta (u obliku tableta ili oralne otopine) ili ćete ga primjenjivati u obliku injekcije ili infuzije.
- Briviact otopina za injekciju/infuziju koristi se tijekom kraćih vremenskih razdoblja kada ne možete uzimati Briviact kroz usta.
- Briviact za primjenu kroz usta možete zamijeniti otopinom za injekciju/infuziju i obratno.

Koliko ćete lijeka primiti

Vaš liječnik će odrediti odgovarajuću dnevnu dozu za Vas. Uzmite dnevnu dozu u dvije jednako podijeljene doze, u razmaku od oko 12 sati.

Adolescenti i djeca s tjelesnom težinom od 50 kg ili više i odrasli

- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 25 mg do 100 mg i uzima se dvaput dnevno. Vaš liječnik se zatim može odlučiti za prilagodbu Vaše doze kako bi se pronašla najbolje doza za Vas.

Adolescenti i djeca s tjelesnom težinom od 20 kg do manje od 50 kg

- Vaš liječnik može propisati injekciju samo na par dana ako ne možete uzimati lijek kroz usta.
- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 0,5 mg do 2 mg po kilogramu tjelesne težine i uzima se dvaput dnevno. Vaš liječnik se zatim može odlučiti za prilagodbu Vaše doze kako bi se pronašla najbolja doza za Vas.

Djeca s tjelesnom težinom od 10 kg do manje od 20 kg

- liječnik Vašeg djeteta može propisati injekciju samo na par dana ako ne Vaše dijete ne može uzimati lijek kroz usta.
- Preporučena pojedinačna doza iznosi od 0,5 mg do 2,5 mg po kilogramu tjelesne težine i uzima se dvaput dnevno. Liječnik Vašeg djeteta se zatim može odlučiti za prilagodbu djetetove doze kako bi se pronašla najbolja doza za Vaše dijete.

Osobe s jetrenim tegobama

Ako imate jetrenih tegoba:

- kao adolescent ili dijete s tjelesnom težinom od 50 kg ili više, ili kao odrasla osoba, najveća doza koju ćete dobiti bit će 75 mg dvaput dnevno.
- kao adolescent ili dijete s tjelesnom težinom od 20 kg do manje od 50 kg, najveća doza koju ćete uzimati je 1,5 mg za svaki kg tjelesne težine, dvaput dnevno.
- najveća doza koju može uzimati dijete s tjelesnom težinom od 10 kg do manje od 20 kg je 2 mg za svaki kg tjelesne težine, dvaput dnevno.

Kako se Briviact primjenjuje

Briviact će Vam dati liječnik ili medicinska sestra u obliku injekcije ili infuzije u venu. Lijek se polako injicira u venu ili primjenjuje u obliku infuzije (kap po kap) tijekom 15 minuta.

Koliko dugo primjenjivati Briviact

- Vaš će liječnik odlučiti koliko ćete dana primiti injekcije ili infuziju.
- Za dugoročno liječenje lijekom Briviact, liječnik će od Vas tražiti da uzimate Briviact tablete ili oralnu otopinu.

Ako primite više lijeka Briviact nego što ste trebali

Ako mislite da ste primili previše lijeka Briviact, odmah to recite svom liječniku.

Ako prestanete primjenjivati Briviact

- Nemojte prestati primjenjivati ovaj lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Naime, prekid liječenja može povećati broj napadaja koje imate.
- Ako liječnik od Vas zatraži da prestanete uzimati ovaj lijek, on će postupno smanjivati dozu. To pomaže spriječiti povratak napadaja ili njihovo pogoršanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- pospanost ili omaglica

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- gripa
- izrazit umor
- konvulzija, vrtoglavica (osjećaj da se sve oko Vas vrti)
- mučnina, povraćanje, zatvor
- bol ili nelagoda na mjestu primjene injekcije ili infuzije
- depresija, tjeskoba, nesanica, razdražljivost
 - infekcije nosa i grla (poput prehlade), kašalj
 - smanjen apetit

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- alergijske reakcije
- abnormalne misli i/ili gubitak dodira sa stvarnošću (psihotični poremećaj), agresivno ponašanje, nervozna uzbuđenost (agitacija)
- razmišljanje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu; odmah to priopćite svojem liječniku
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (što se naziva „neutropenijom“) – vidljivo u nalazima krvnih pretraga

Nepoznate: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- rašireni osip s mjehurićima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom)

Dodatne nuspojave u djece

Česte: može zahvatiti u do 1 na 10 osoba

- nemir i hiperaktivnost (psihomotorička hiperaktivnost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Briviact

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“ / „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Prije injekcije, liječnik ili medicinska sestra mogu razrijediti Briviact. U tom se slučaju on mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Jedna bočica Briviact otopine za injekciju/infuziju smije se upotrijebiti samo jedanput (jednokratna uporaba). Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.
- Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži vidljive čestice i koja nije promijenila boju.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Briviact sadrži

Djelatna tvar je brivaracetam.

- Jedan ml sadrži 10 mg brivaracetama.
- Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg brivaracetama.

Drugi sastojci su: natrijev acetat (trihidrat), ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije.

Kako Briviact izgleda i sadržaj pakiranja

Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju je bistra, bezbojna, sterilna otopina.

Bočica s 5 ml lijeka Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju pakirana je u kutiju koja sadrži 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

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

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

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

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Briviact otopina za injekciju/infuziju može se primijeniti kao bolusna injekcija ili kao infuzija:

- Intravenska bolusna injekcija: može se primijeniti izravno, bez razrjeđivanja
- Intravenska infuzija: može se primijeniti tijekom razdoblja od 15 minuta u kompatibilnom sredstvu za razrjeđivanje

Briviact se može razrijediti sljedećim otopinama: otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), otopinom glukoze za injekcije od 50 mg/ml (5%) ili otopinom Ringerova laktata.

Jedna bočica Briviact otopine za injekciju/infuziju smije se upotrijebiti samo jedanput (jednokratna uporaba). Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti (pogledajte dio 3).