

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film
Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film
Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film
Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film
Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di brivaracetam.

Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di brivaracetam.

Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di brivaracetam.

Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di brivaracetam.

Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di brivaracetam.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 88 mg di lattosio.

Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 25 mg contiene 94 mg di lattosio.

Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 50 mg contiene 189 mg di lattosio.

Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 75 mg contiene 283 mg di lattosio.

Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 377 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, di forma tonda, di 6,5 mm di diametro e con impresso “u10” su un lato.

Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore grigio, di forma ovale, con dimensioni di 8,9 per 5,0 mm e con impresso “u25” su un lato.

Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo, di forma ovale, con dimensioni di 11,7 per 6,6 mm e con impresso “u50” su un lato.

Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore viola, di forma ovale, con dimensioni di 13,0 per 7,3 mm e con impresso “u75” su un lato.

Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore grigio-verde, di forma ovale, con dimensioni di 14,5 per 8,1 mm e con impresso “u100” su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nubriveo è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in soggetti adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età con epilessia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il medico deve prescrivere la formulazione ed il dosaggio più appropriati in base al peso e alla dose.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età è riassunta nella tabella seguente. La dose deve essere somministrata suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

Dose iniziale raccomandata	Dose di mantenimento raccomandata	Intervallo di dosaggio terapeutico*
<u>Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti</u>		
50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die
<u>Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg</u>		
1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 – 4 mg/kg/die
<u>Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg</u>		
1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 – 5 mg/kg/die

* In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace.

** In base alla valutazione della necessità di controllare le crisi da parte del medico

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg/die o di 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di ridurre le crisi rispetto ai potenziali effetti indesiderati. In base alla risposta individuale del paziente e alla tollerabilità, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace da 50 mg/die a 200 mg/die.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg

La dose iniziale raccomandata è 50 mg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 100 mg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 50 mg/die e 200 mg/die.

Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 4 mg/kg/die.

Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2,5 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2,5 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 5 mg/kg/die.

Dimenticanza della dose

Se i pazienti hanno dimenticato una o più dosi, si raccomanda che prendano una singola dose non appena se ne ricordino e che prendano la dose successiva alla solita ora al mattino o alla sera. Questo può evitare che la concentrazione plasmatica di brivaracetam scenda al di sotto del livello di efficacia e può prevenire il verificarsi di un aumento della frequenza delle crisi epilettiche.

Interruzione del trattamento

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età superiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta gradualmente, scalando la dose giornaliera di 50 mg ogni settimana.

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età inferiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta non oltre la metà della dose ogni settimana, sino a raggiungere la dose di 1 mg/kg/die (in pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg) o di 50 mg/die (in pazienti di peso corporeo pari o superiore a 50 kg).

Dopo 1 settimana di trattamento a 50 mg/die, si raccomanda una settimana finale di trattamento alla dose di 20 mg/die.

Popolazioni speciali

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni è limitata.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Brivaracetam non è raccomandato in pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi, a causa della mancanza di dati.

In base ai dati negli adulti, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale. Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione renale.

Compromissione epatica

L'esposizione a brivaracetam è risultata aumentata nei pazienti adulti con malattia epatica cronica.

In pazienti con compromissione epatica, le seguenti dosi modificate, somministrate suddivise in 2 dosi, a circa 12 ore di distanza, sono raccomandate in tutti gli stadi di compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione epatica.

Età e peso corporeo	Dose iniziale raccomandata	Dose massima giornaliera raccomandata
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti	50 mg/die	150 mg/die
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg	1 mg/kg/die	3 mg/kg/die
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg	1 mg/kg/die	4 mg/kg/die

Pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni

L'efficacia di brivaracetam in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non è stata ancora stabilita.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di brivaracetam devono essere assunte per via orale e inghiottite intere con del liquido e possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). I pazienti che non sono in grado di inghiottire le compresse intere o i pazienti per i quali la dose non può essere raggiunta con l'uso di compresse intere devono assumere Nubriveo 10 mg/mL soluzione orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con farmaci antiepilettici (FAE), tra cui brivaracetam, in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, eseguiti con FAE ha anche evidenziato un lieve incremento

del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con brivaracetam. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui dovessero emergere segni di ideazione o comportamento suicidari. Vedere anche paragrafo 4.8, dati pediatrici.

Compromissione epatica

Ci sono dati clinici limitati sull'uso di brivaracetam in pazienti con compromissione epatica preesistente. Si raccomandano aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), compresa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), che possono essere pericolose per la vita o mortali, sono state segnalate in associazione al trattamento con brivaracetam. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per eventuali reazioni cutanee. Qualora comparissero segni e sintomi indicativi di tali reazioni, brivaracetam deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Eccipienti

Intolleranza al lattosio

Le compresse rivestite con film di brivaracetam contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Le compresse rivestite con film di brivaracetam contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi formali d'interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

Trattamento concomitante con levetiracetam

Negli studi clinici, benché i numeri fossero limitati, non c'è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti che assumevano contemporaneamente levetiracetam. Non è stato osservato alcun ulteriore problema di sicurezza o tollerabilità (vedere paragrafo 5.1).

Interazione con l'alcol

In uno studio di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra brivaracetam in dose singola da 200 mg ed etanolo 0,6 g/L in infusione continua in soggetti sani, non è risultata alcuna interazione farmacocinetica, ma brivaracetam raddoppiava all'incirca l'effetto dell'alcool sulla funzione psicomotoria, sull'attenzione e sulla memoria. L'assunzione di brivaracetam con l'alcol non è raccomandata.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di brivaracetam

Dati *in vitro* suggeriscono che brivaracetam ha un basso potenziale di interazione. La principale via di trasformazione di brivaracetam è per idrolisi CYP-indipendente. Una seconda via di trasformazione comporta idrossilazione mediata da CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam possono aumentare in caso di co-somministrazione con forti inibitori di CYP2C19 (ad es. fluconazolo, fluvoxamina), ma il rischio di un'interazione CYP2C19-mediata clinicamente rilevante è considerato basso. Sono disponibili dati clinici limitati che suggeriscono che la co-somministrazione di cannabidiolo può aumentare l'esposizione plasmatica di brivaracetam, probabilmente tramite l'inibizione di CYP2C19, ma la rilevanza clinica è incerta.

Rifampicina

In soggetti sani la somministrazione concomitante con il potente induttore enzimatico rifampicina (600 mg/die per 5 giorni), riduceva l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di brivaracetam del 45%. I medici devono prendere in considerazione un aggiustamento della dose di brivaracetam nei pazienti che iniziano o terminano un trattamento con rifampicina.

FAE potenti induttori enzimatici

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam sono diminuite in caso di somministrazione concomitante con FAE potenti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina), ma non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere tabella 1).

Altri induttori enzimatici

Anche altri potenti induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) possono ridurre l'esposizione sistemica di brivaracetam. Pertanto, l'inizio o la fine di un trattamento con l'erba di San Giovanni deve essere fatto con cautela.

Effetti di brivaracetam su altri medicinali

Brivaracetam, somministrato a dosi di 50 mg/die o 150 mg/die, non aveva alcuna influenza sull'AUC di midazolam (metabolizzato da CYP3A4). Il rischio di interazioni CYP3A4 clinicamente rilevanti è considerato basso.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brivaracetam esercita poca o nessuna inibizione delle isoforme di CYP450, eccetto che per CYP2C19. Brivaracetam può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2C19 (per es. lansoprazolo, omeprazolo, diazepam). Quando testato *in vitro* brivaracetam non induceva CYP1A1/2 ma induceva moderatamente CYP3A4 e CYP2B6. *In vivo* non è stata rilevata alcuna induzione di CYP3A4 (vedere midazolam sopra). L'induzione di CYP2B6 non è stata studiata *in vivo* e brivaracetam può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2B6 (per es. efavirenz). Studi di interazione *in vitro* per determinare i potenziali effetti inibitori sui trasportatori hanno concluso che non vi sono effetti clinicamente rilevanti, eccetto che per OAT3. *In vitro*, brivaracetam inibisce OAT3 con metà della concentrazione massima inibente che risulta 42 volte superiore alla C_{max} alla dose clinica massima. Brivaracetam 200 mg/die può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3.

Farmaci antiepilettici

Potenziati interazioni tra brivaracetam (da 50 mg/die a 200 mg/die) e altri FAE sono state studiate in un'analisi aggregata delle concentrazioni plasmatiche del farmaco da tutti gli studi clinici di fase 2-3, in un'analisi farmacocinetica di popolazione di studi di fase 2-3 controllati verso placebo, e in appositi studi di interazione farmaco-farmaco (per i seguenti FAE: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina e topiramato). L'effetto delle interazioni sulla concentrazione plasmatica è riassunto in tabella 1 (l'aumento è indicato come “↑” e la diminuzione come “↓”, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo come “AUC”, la concentrazione massima osservata come “ C_{max} ”).

Tabella 1: Interazioni farmacocinetiche tra brivaracetam e altri FAE

FAE co-somministrati	Influenza dei FAE sulla concentrazione plasmatica di brivaracetam	Influenza di brivaracetam sulla concentrazione plasmatica dei FAE
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Carbamazepina - Nessuna Carbamazepina-epossido ↑ (Vedere di seguito) Nessun aggiustamento della dose necessario.
Clobazam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Clonazepam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lacosamide	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lamotrigina	Nessuna	Nessuna
Levetiracetam	Nessuna	Nessuna
Oxcarbazepina	Nessuna	Nessuna (monoidrossi-derivato, MHD)
Fenobarbitale	AUC 19 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna
Fenitoina	AUC 21 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	Nessun dato disponibile	Nessuna
Topiramato	Nessuna	Nessuna
Acido valproico	Nessuna	Nessuna
Zonisamide	Nessun dato disponibile	Nessuna

^a sulla base di uno studio che ha comportato la somministrazione di una dose sovraterapeutica di 400 mg/die di brivaracetam

Carbamazepina

Brivaracetam è un moderato inibitore reversibile della epossido idrolasi, il che determina un aumento della concentrazione di carbamazepina-epossido, un metabolita attivo della carbamazepina. In studi clinici controllati, la concentrazione plasmatica di carbamazepina-epossido aumentava in media del 37 %, del 62 % e del 98 % con poca variabilità, a dosi di brivaracetam, rispettivamente, di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Non sono stati osservati rischi per la sicurezza. Non c'è stato alcun effetto additivo di brivaracetam e valproato sull'AUC di carbamazepina-epossido.

Contraccettivi orali

La somministrazione concomitante di brivaracetam (100 mg/die) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) non ha influenzato la farmacocinetica di nessuna delle due sostanze. Quando brivaracetam è stato co-somministrato ad una dose di 400 mg/die (il doppio della dose massima giornaliera raccomandata) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), si osservava una riduzione delle AUC di estrogeno e progestinico del 27 % e del 23 %, rispettivamente, senza impatto sulla soppressione dell'ovulazione. Non c'era generalmente alcun cambiamento nei profili concentrazione-tempo dei marcatori endogeni, estradiolo, progesterone, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH), e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

I medici devono discutere la pianificazione familiare e la contraccezione con le donne in età fertile che assumono brivaracetam (vedere Gravidanza).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, l'uso di brivaracetam deve essere accuratamente rivalutato.

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Per tutti i farmaci antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie di donne in trattamento con epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore al tasso della popolazione generale, che è di circa il 3%. Nella popolazione trattata, è stato osservato un aumento delle malformazioni nelle donne sottoposte a politerapia; tuttavia, non è stato chiarito fino a che punto ciò sia dovuto al trattamento e/o alla condizione preesistente.

L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Rischio correlato a brivaracetam

Vi è una quantità limitata di dati derivanti dall'utilizzo di brivaracetam in donne in gravidanza. Non ci sono dati sul trasferimento placentare negli esseri umani, ma nei ratti è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. Studi sull'animale non hanno rilevato alcun potenziale teratogeno di brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

Negli studi clinici brivaracetam è stato utilizzato come terapia aggiuntiva e, quando utilizzato con carbamazepina, ha indotto un aumento dose-dipendente nella concentrazione del suo metabolita attivo, carbamazepina-epossido (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati sufficienti per stabilire la rilevanza clinica di questo effetto in gravidanza.

Come misura precauzionale, brivaracetam non deve essere usato durante la gravidanza a meno che ciò non sia clinicamente necessario (ovvero, se il beneficio per la madre sia nettamente superiore al potenziale rischio per il feto).

Allattamento

Brivaracetam è escreto nel latte materno umano. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere brivaracetam, tenendo in considerazione il beneficio del medicinale per la madre. In caso di co-somministrazione di brivaracetam e carbamazepina, la quantità di carbamazepina-epossido escreta nel latte materno potrebbe aumentare. Non ci sono dati sufficienti per definirne il significato clinico.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di brivaracetam sulla fertilità nella specie umana. Nei ratti, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità con brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brivaracetam altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa di possibili differenze di sensibilità individuale, alcuni pazienti potrebbero manifestare sonnolenza, capogiro, e altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale (SNC). I pazienti devono essere avvertiti di non guidare un'auto o far funzionare altri macchinari potenzialmente

pericolosi fino a quando non hanno familiarizzato con gli effetti di brivaracetam sulla loro capacità di svolgere queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (> 10 %) con il trattamento con brivaracetam sono state: sonnolenza (14,3 %) e capogiro (11,0 %). Esse erano solitamente di intensità da lieve a moderata. Sonnolenza e affaticamento sono state riportate con una maggiore incidenza con l'aumentare della dose.

Il tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse è stato del 3,5 %, del 3,4 % e del 4,0 % per i pazienti randomizzati a brivaracetam, rispettivamente, alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die e del 1,7 % per i pazienti randomizzati al placebo. Le reazioni avverse che più frequentemente hanno determinato l'interruzione della terapia con brivaracetam sono state capogiro (0,8 %) e convulsione (0,8 %).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente, le reazioni avverse che sono state identificate sulla base della revisione del database di sicurezza dei tre studi controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni e dall'esperienza post-marketing, sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Influenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità di tipo I
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione, ansia, insonnia, irritabilità
	Non comune	Ideazione suicidaria, disturbo psicotico, aggressività, agitazione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro, sonnolenza
	Comune	Convulsione, vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito, stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento

⁽¹⁾ Reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La neutropenia è stata riportata nello 0,5 % (6/1 099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0 % (0/459) dei pazienti con placebo. Quattro di questi soggetti avevano una ridotta conta dei neutrofili al basale ed erano andati incontro ad un'ulteriore diminuzione della conta dei neutrofili dopo aver iniziato il trattamento con brivaracetam. Nessuno dei 6 casi di neutropenia era severo, aveva richiesto qualche specifico trattamento o aveva portato ad interruzione di brivaracetam e nessuno aveva avuto infezioni associate.

L'ideazione suicidaria è stata riportata nello 0,3 % (3/1 099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0,7 % (3/459) con placebo. Negli studi clinici a breve termine di brivaracetam in pazienti con epilessia, non ci sono stati casi di suicidio portato a termine né di tentato suicidio; tuttavia entrambi sono stati riportati in studi di estensione in aperto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni indicative di ipersensibilità immediata (di tipo I) sono state riportate durante lo sviluppo clinico in un piccolo numero di pazienti trattati con brivaracetam (9/3 022).

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di brivaracetam osservato nei bambini a partire da 1 mese di età è risultato coerente con quello osservato negli adulti. Negli studi in aperto, non controllati, a lungo termine, l'ideazione suicidaria è stata riportata nel 4,7% dei pazienti pediatrici (valutata dai 6 anni in poi, più comune negli adolescenti) rispetto al 2,4% degli adulti e i disturbi del comportamento sono stati riportati nel 24,8% dei pazienti pediatrici rispetto al 15,1% degli adulti. La maggior parte degli eventi era di intensità lieve o moderata, non grave e non ha portato all'interruzione del medicinale sperimentale.

Un'ulteriore reazione avversa riportata nei bambini è stata l'iperattività psicomotoria (4,7%).

Non è stato identificato alcun quadro specifico di evento avverso (AE) nei bambini da 1 mese a meno di 4 anni di età rispetto ai gruppi di età pediatrica maggiore. Non sono state identificate informazioni significative in materia di sicurezza indicanti una incidenza crescente di un particolare AE in questo gruppo di età. Poiché i dati disponibili in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati, brivaracetam non è indicato in questa fascia di età. I dati clinici disponibili nei neonati sono limitati.

Anziani

Dei 130 soggetti anziani arruolati nel programma di sviluppo di fase 2/3 di brivaracetam (44 con epilessia), 100 avevano 65-74 anni e 30 avevano 75-84 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Vi è una limitata esperienza clinica con il sovradosaggio con brivaracetam negli esseri umani. Sonnolenza e capogiro sono stati riportati in un soggetto sano trattato con una singola dose di 1 400 mg di brivaracetam.

Nell'esperienza post-marketing, le seguenti reazioni avverse sono state segnalate a seguito di sovradosaggio di brivaracetam: nausea, vertigini, disturbo dell'equilibrio, ansia, affaticamento, irritabilità, aggressività, insonnia, depressione e ideazione suicidaria. In generale, le reazioni avverse associate al sovradosaggio di brivaracetam sono state coerenti con le reazioni avverse note.

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con brivaracetam. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto. Dal momento che meno del 10 % di brivaracetam è escreto nelle urine, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance di brivaracetam (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX23.

Meccanismo d'azione

Brivaracetam mostra un'affinità elevata e selettiva per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), una glicoproteina transmembrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine. Sebbene l'esatto ruolo di questa proteina rimanga da chiarire, si è dimostrato che modula l'esocitosi dei neurotrasmettitori. Si ritiene che il legame con SV2A sia il meccanismo principale alla base dell'attività anticonvulsivante di brivaracetam.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di brivaracetam per la terapia aggiuntiva delle crisi a esordio parziale (POS) è stata stabilita in 3 studi clinici multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni. La dose giornaliera di brivaracetam variava da 5 mg/die a 200 mg/die nell'ambito di questi studi. Tutti gli studi avevano un periodo basale di 8 settimane, seguito da un periodo di trattamento di 12 settimane senza titolazione della dose. 1 558 pazienti hanno ricevuto il medicinale sperimentale, 1 099 dei quali hanno ricevuto brivaracetam. I criteri di arruolamento dello studio prevedevano che i pazienti avessero POS non controllate nonostante il trattamento con 1 o 2 FAE concomitanti. Si richiedeva che i pazienti avessero avuto almeno 8 POS durante il periodo basale. Gli endpoint primari negli studi di fase 3 erano la riduzione percentuale della frequenza di POS rispetto al placebo e il tasso di risposta del 50%, basato sulla riduzione del 50% della frequenza di POS rispetto al basale.

I FAE più comunemente assunti al momento dell'ingresso nello studio erano: carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoina (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). La frequenza mediana delle crisi al basale in tutti e 3 gli studi era di 9 crisi in 28 giorni. I pazienti avevano una durata media di epilessia di circa 23 anni. I risultati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 2. Nel complesso, brivaracetam era efficace per il trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio parziale in pazienti di età uguale o superiore ai 16 anni tra i 50 mg/die e i 200 mg/die.

Tabella 2: Principali risultati di efficacia per la frequenza delle crisi ad esordio parziale in 28 giorni

Studio	Placebo	Brivaracetam		
		* Statisticamente significativo (p-value)		
		50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die
Studio N01253 ⁽¹⁾				
	n =96	n =101		
Tasso di risposta del 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studio N01252 ⁽¹⁾				
	n =100	n =99	n =100	
Tasso di risposta del 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studio N01358				
	n =259		n =252	n =249
Tasso di risposta del 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale sperimentale

~ Dose non studiata

* Statisticamente significativo

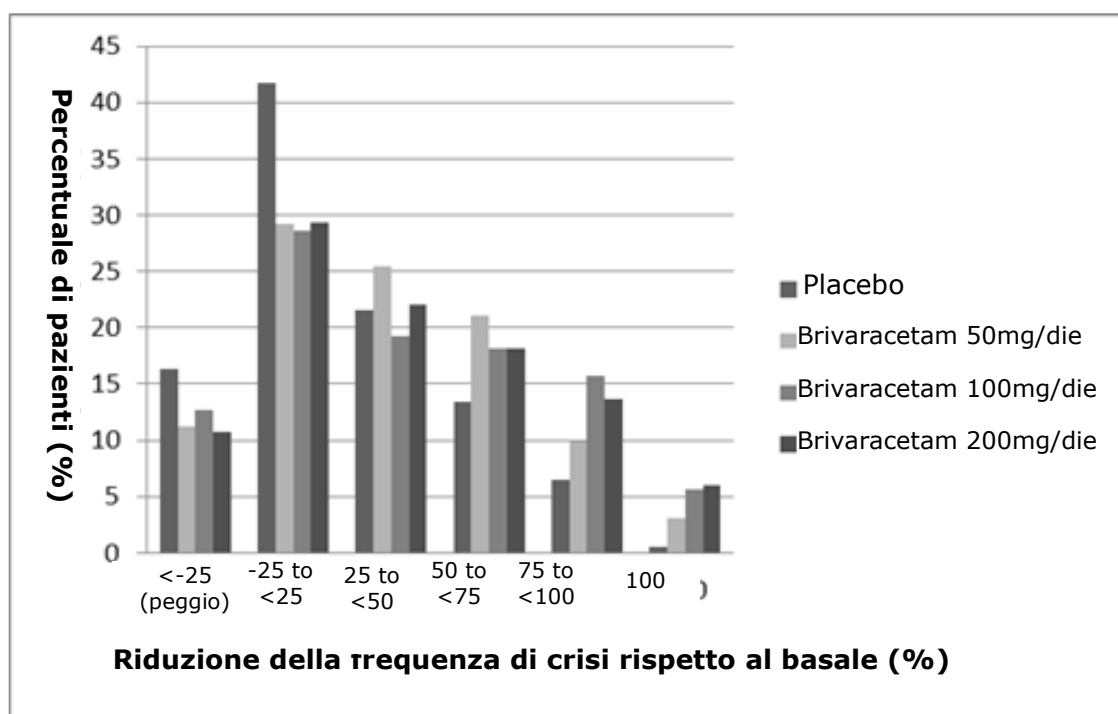
⁽¹⁾ Approssimativamente il 20 % dei pazienti era in trattamento concomitante con levetiracetam.

⁽²⁾ L'endpoint primario per N01252 non ha raggiunto la significatività statistica in base alla procedura di test sequenziale. La dose di 100 mg/die era nominalmente significativa.

Negli studi clinici, si è ottenuta una riduzione della frequenza delle crisi rispetto al placebo più alta con la dose di 100 mg/die rispetto alla dose di 50 mg/die. A parte aumenti dose-dipendenti nelle incidenze di sonnolenza ed affaticamento, brivaracetam alla dose di 50 mg/die e 100 mg/die aveva un profilo di sicurezza simile, anche per quanto riguarda gli eventi avversi SNC-correlati e l'uso a lungo termine.

La figura 1 mostra la percentuale di pazienti (esclusi i pazienti in trattamento concomitante con levetiracetam) per categoria di riduzione della frequenza di POS rispetto al basale per 28 giorni, in tutti e 3 gli studi. I pazienti con un aumento superiore al 25 % di POS sono mostrati a sinistra come "peggiorati". I pazienti con un miglioramento in termini di riduzione percentuale nella frequenza di POS rispetto al basale sono mostrati nelle 4 categorie più a destra. Le percentuali di pazienti con una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi sono state del 20,3 %, del 34,2 %, del 39,5 % e del 37,8 %, rispettivamente per placebo, 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die.

Figura 1: Percentuale di pazienti per categoria di risposta alle crisi, per brivaracetam e placebo, nel corso di 12 settimane in tutti e tre gli studi clinici registrativi in doppio cieco



In un'analisi aggregata dei tre studi clinici registrativi, non è stata osservata alcuna differenza di efficacia (misurata come tasso di risposta del 50 %) entro il range di dosaggio da 50 mg/die a 200 mg/die, quando brivaracetam è dato in combinazione con FAE induttori o non induttori. Negli studi clinici il 2,5 % (4/161), il 5,1 % (17/332) e il 4,0 % (10/249) dei pazienti trattati con brivaracetam, rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, è risultato libero da crisi durante il periodo di trattamento di 12 settimane, rispetto allo 0,5 % (2/418) col placebo.

Un miglioramento della riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi in 28 giorni è stato osservato in pazienti con crisi di tipo IC (crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie) al basale, trattati con brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) e 82,1 % (n=75) dei pazienti trattati con brivaracetam rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, rispetto al 33,3 % (n=115) col placebo).

L'efficacia di brivaracetam in monoterapia non è stata dimostrata. Brivaracetam non è raccomandato per l'uso in monoterapia.

Trattamento con levetiracetam

In due studi clinici randomizzati di fase 3 controllati verso placebo, levetiracetam è stato somministrato come FAE concomitante in circa il 20 % dei pazienti. Sebbene il numero di soggetti sia limitato, non vi è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti trattati contemporaneamente con levetiracetam, il che può indicare competizione al sito di legame di SV2A. Non sono stati riscontrati ulteriori problemi sulla sicurezza o sulla tollerabilità.

In un terzo studio, un'analisi pre-specificata ha dimostrato efficacia rispetto al placebo per 100 mg/die e 200 mg/die nei pazienti con precedente esposizione a levetiracetam. L'efficacia più bassa osservata in questi pazienti rispetto ai pazienti levetiracetam-naïve era probabilmente dovuta al più elevato numero di FAE utilizzati in precedenza e alla più alta frequenza di crisi al basale.

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

I tre studi clinici registrativi in doppio-cieco controllati verso placebo comprendevano 38 pazienti anziani tra i 65 e gli 80 anni. Sebbene i dati siano limitati, l'efficacia è risultata paragonabile a quella riscontrata nei soggetti più giovani.

Studi di estensione in aperto

Considerati tutti gli studi, l'81,7 % dei pazienti che hanno completato gli studi randomizzati sono stati arruolati negli studi di estensione in aperto a lungo termine. Dall'entrata negli studi randomizzati, il 5,3 % dei soggetti esposti a brivaracetam per 6 mesi (n = 1 500) era libero da crisi, rispetto al 4,6 % ed al 3,7 % dei soggetti esposti, rispettivamente, per 12 mesi (n = 1 188) e per 24 mesi (n = 847).

Tuttavia, dal momento che un'elevata percentuale di soggetti (26 %) ha interrotto lo studio in aperto per mancanza di efficacia, potrebbe essersi verificato un bias di selezione, poiché i soggetti che sono rimasti nello studio hanno risposto meglio di quelli che ne sono usciti prematuramente.

Nei pazienti che sono stati seguiti negli studi di estensione in aperto per un periodo massimo di 8 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli studi clinici a breve termine controllati verso placebo.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, le crisi ad esordio parziale presentano una fisiopatologia simile a quelle osservate negli adolescenti e negli adulti. L'esperienza con i medicinali antiepilettici suggerisce che i risultati degli studi di efficacia eseguiti negli adulti possano essere applicati per estrapolazione ai bambini a partire dai 2 anni di età, a condizione che vengano stabiliti gli adattamenti della dose pediatrica e che sia stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafi 5.2 e 4.8). Le dosi nei pazienti di età superiore a 2 anni sono state definite secondo adattamenti della dose basati sul peso che sono risultati in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche simili a quelle osservate negli adulti che assumono dosi efficaci (paragrafo 5.2).

Uno studio in aperto sulla sicurezza a lungo termine non controllato ha incluso bambini (da 1 mese a meno di 16 anni di età) che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2), bambini che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio e.v. (per via endovenosa) sulla sicurezza e bambini direttamente arruolati nello studio di sicurezza. I bambini che sono stati arruolati direttamente hanno ricevuto una dose iniziale di brivaracetam pari a 1 mg/kg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata incrementata fino a 5 mg/kg/die raddoppiando la dose a intervalli settimanali. Nessun bambino ha ricevuto una dose superiore a 200 mg/die. Per i bambini di peso pari o superiore a 50 kg, la dose iniziale di brivaracetam era 50 mg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata aumentata fino a un massimo di 200 mg/die con incrementi settimanali di 50 mg/die.

Dagli studi aggregati in aperto sulla sicurezza e di farmacocinetica nella terapia aggiuntiva, 186 bambini con POS nell'intervallo di età da 1 mese a meno di 16 anni hanno ricevuto brivaracetam e di questi 149 sono stati trattati per ≥ 3 mesi, 138 per ≥ 6 mesi, 123 per ≥ 12 mesi, 107 per ≥ 24 mesi e 90 per ≥ 36 mesi.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con brivaracetam in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per epilessia con crisi ad esordio parziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Brivaracetam compresse rivestite con film, soluzione orale e soluzione iniettabile per via endovenosa mostra la stessa AUC, mentre la concentrazione plasmatica massima è leggermente più alta dopo somministrazione endovenosa. Brivaracetam mostra una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente, con bassa variabilità intra- ed inter-individuale, e presenta completo assorbimento, legame con le proteine molto basso, escrezione renale in seguito ad ampia biotrasformazione e metaboliti farmacologicamente inattivi.

Assorbimento

Brivaracetam è rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale e la sua biodisponibilità assoluta è all'incirca del 100 %. La mediana del t_{max} per le compresse assunte senza cibo è di 1 ora (il range del t_{max} è da 0,25 a 3 ore).

La co-somministrazione con un pasto ricco di grassi rallentava il tasso di assorbimento (mediana del t_{max} pari a 3 ore) e determinava una riduzione della concentrazione plasmatica massima (del 37 % più bassa) di brivaracetam, mentre l'entità dell'assorbimento rimaneva invariata.

Distribuzione

Brivaracetam si lega debolmente (≤ 20 %) alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di 0,5 L/kg, valore vicino a quello dell'acqua corporea totale.

Grazie alla sua lipofilità (Log P), brivaracetam ha elevata permeabilità attraverso la membrana cellulare.

Biotrasformazione

Brivaracetam viene principalmente metabolizzato per idrolisi del gruppo ammidico a formare il corrispondente acido carbossilico (per circa il 60 % dell'eliminazione), e secondariamente per idrossilazione della catena laterale propilica (per circa il 30 % dell'eliminazione). L'idrolisi del gruppo ammidico che porta al metabolita acido carbossilico (34 % della dose nelle urine) è supportata dall'amidasi epatica ed extra-epatica. *In vitro*, l'idrossilazione di brivaracetam è mediata principalmente da CYP2C19. Entrambi i metaboliti sono ulteriormente metabolizzati a formare un acido idrossilato comune, formato prevalentemente per idrossilazione della catena laterale propilica sul metabolita acido carbossilico (principalmente da CYP2C9). *In vivo*, in soggetti umani con mutazioni inattivanti di CYP2C19, la produzione del metabolita idrossilato è ridotta di 10 volte, mentre brivaracetam stesso è aumentato del 22 % o del 42 % nei soggetti con uno o entrambi gli alleli mutati. I tre metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

Eliminazione

Brivaracetam viene eliminato principalmente per via metabolica e attraverso l'escrezione nelle urine. Più del 95 % della dose, compresi i metaboliti, viene escreta nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Meno dell'1% della dose viene escreta nelle feci e meno del 10 % di brivaracetam viene escreto immodificato nelle urine. L'emivita plasmatica terminale ($t_{1/2}$) è di circa 9 ore. La clearance plasmatica totale nei pazienti è stata stimata a 3,6 L/h.

Linearità

La farmacocinetica è proporzionale alla dose da 10 fino ad almeno 600 mg.

Interazioni con medicinali

Brivaracetam viene eliminato attraverso diverse vie che includono escrezione renale, idrolisi non CYP-mediata e ossidazioni CYP-mediate. *In vitro*, brivaracetam non è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) umana, né delle proteine della resistenza multifarmaco (MRP) 1 e 2, e probabilmente neanche del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3.

Analisi *in vitro* hanno mostrato che la trasformazione di brivaracetam non dovrebbe essere significativamente influenzata da inibitori dei CYP (es. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

In vitro brivaracetam non è risultato essere un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 o dei trasportatori P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1, a concentrazioni clinicamente rilevanti. In vitro brivaracetam non induceva CYP1A2.

Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

In uno studio in soggetti anziani (da 65 a 79 anni; con clearance della creatinina da 53 a 98 mL/min/1,73 m²) ai quali venivano somministrati 400 mg/die di brivaracetam, divisi in due somministrazioni, l'emivita plasmatica di brivaracetam era di 7,9 ore e di 9,3 ore, rispettivamente, nel gruppo da 65 a 75 anni e in quello oltre i 75 anni. La clearance plasmatica di brivaracetam allo stato stazionario era simile (0,76 mL/min/kg) a quella di soggetti giovani sani di sesso maschile (0,83 mL/min/kg) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Uno studio condotto in soggetti con compromissione renale severa (con clearance della creatinina <30 mL/min/1,73 m² e che non necessitavano di dialisi), ha rivelato che l'AUC plasmatica di brivaracetam era moderatamente aumentata (+21%) rispetto ai controlli sani, mentre l'AUC dei metaboliti acido, idrossi e idrossiacido era aumentata, rispettivamente, di 3, 4, e 21 volte. La clearance renale di questi metaboliti non attivi era ridotta di 10 volte. Il metabolita idrossiacido non ha evidenziato alcun problema di sicurezza negli studi preclinici. Brivaracetam non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Uno studio di farmacocinetica in soggetti con cirrosi epatica (classi Child-Pugh A, B, e C) ha mostrato incrementi simili nell'esposizione a brivaracetam indipendentemente dalla gravità della malattia (50 %, 57 % e 59 %), rispetto ai controlli sani (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

Una diminuzione del 40 % della concentrazione plasmatica allo stato stazionario è stata stimata in un range di peso corporeo da 46 kg a 115 kg. Tuttavia, non si ritiene che questa sia una differenza clinicamente rilevante.

Sesso

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di brivaracetam dovute al sesso.

Razza

La farmacocinetica di brivaracetam non era significativamente influenzata dalla razza (caucasica, asiatica) in un modello farmacocinetico di popolazione da pazienti con epilessia. Il numero di pazienti di altre etnie era limitato.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

EC 50 (concentrazione plasmatica di brivaracetam corrispondente al 50 % dell'effetto massimo) è stato stimato essere pari a 0,57 mg/L. Questa concentrazione plasmatica è leggermente al di sopra dell'esposizione mediana ottenuta dopo dosi di brivaracetam di 50 mg/die. Un'ulteriore riduzione della frequenza delle crisi viene ottenuta aumentando la dose a 100 mg/die e raggiunge un plateau a 200 mg/die.

Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica con la soluzione orale di brivaracetam, con un periodo di valutazione di 3 settimane con una titolazione settimanale fissa a 3 fasi, sono stati valutati 99 soggetti di età da 1 mese a meno di 16 anni. Brivaracetam è stato somministrato a dosi settimanali crescenti di circa 1 mg/kg/die, 2 mg/kg/die e 4 mg/kg/die. Tutte le dosi sono state aggiustate in base al peso corporeo e non hanno superato il limite massimo di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Alla fine del periodo di valutazione, i soggetti potevano essere idonei ad accedere ad uno studio di follow-up a lungo termine continuando ad assumere l'ultima dose ricevuta (vedere paragrafo 4.8). Le concentrazioni plasmatiche si sono dimostrate essere proporzionali alla dose in tutti i gruppi di età. Il modello farmacocinetico di popolazione è stato eseguito sulla base di un numero ridotto di campionamenti per la rilevazione della concentrazione plasmatica effettuati nello studio di farmacocinetica di 3 settimane e nello studio di follow-up a lungo termine in corso. Nell'analisi sono stati inclusi 232 pazienti pediatrici con epilessia, di età compresa tra 2 mesi e 17 anni. L'analisi ha indicato che le dosi di 5,0 (peso corporeo 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/die (peso corporeo 20-50 kg) forniscono la stessa concentrazione plasmatica media allo stato stazionario che si ha in adulti trattati con 200 mg/die. La clearance plasmatica stimata era 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h rispettivamente per bambini di peso pari a 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. In confronto, nei pazienti adulti (peso corporeo di 70 kg) è stata stimata una clearance plasmatica di 3,58 l/h.

Attualmente non sono disponibili dati clinici nei neonati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di *safety pharmacology*, gli effetti predominanti erano SNC-correlati (principalmente, depressione transitoria del SNC e diminuzione dell'attività locomotoria spontanea) visti a multipli (di più di 50 volte) della dose farmacologicamente attiva di brivaracetam, 2 mg/kg. Le funzioni di apprendimento e memoria non erano influenzate.

Risultati non osservati negli studi clinici, ma visti in studi di tossicologia a dosi ripetute sul cane ad esposizioni plasmatiche simili all'AUC plasmatica clinica, riguardavano effetti epatotossici (principalmente porfiria). Tuttavia, dati tossicologici raccolti su brivaracetam e su un composto strutturalmente correlato, indicano che i cambiamenti del fegato del cane si sono sviluppati attraverso meccanismi non pertinenti per gli esseri umani. Nessuna alterazione del fegato è stata vista in ratti e scimmie in seguito a somministrazione cronica di brivaracetam a 5 e 42 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC. Nelle scimmie, segni a carico del SNC (perdita di vitalità, perdita di equilibrio, movimenti goffi) si sono verificati a una concentrazione pari a 64 volte la C_{max} clinica, divenendo meno evidenti nel corso del tempo.

Studi di genotossicità non hanno rilevato alcuna attività mutagenica o clastogenica. Studi di cancerogenicità non hanno evidenziato alcun potenziale oncogenico nei ratti, mentre si ritiene che le aumentate incidenze di tumori epatocellulari in topi maschi siano dovute ad un meccanismo d'azione non genotossico legato all'induzione fenobarbitone-simile degli enzimi del fegato, che è un noto fenomeno specifico dei roditori.

Brivaracetam non influenzava la fertilità maschile o femminile e non ha dimostrato alcun potenziale teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Si è osservata embriotossicità nei conigli ad una dose di brivaracetam tossica per la madre con un livello di esposizione pari ad 8 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata. Nei ratti, è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta e viene escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento con concentrazioni simili ai livelli plasmatici materni.

Brivaracetam non ha mostrato alcun potenziale di dipendenza nei ratti.

Studi su animali giovani

Nei ratti giovani, livelli di esposizione a brivaracetam da 6 a 15 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata, inducevano effetti avversi sullo sviluppo (ad esempio mortalità, segni clinici, riduzione del peso corporeo e peso del cervello inferiore). Non ci sono stati

effetti avversi sulla funzionalità del SNC, né all'esame neuropatologico ed istopatologico del cervello. Nei cani giovani, i cambiamenti indotti da brivaracetam ad un livello di esposizione pari 6 volte l'AUC clinica, sono stati simili a quelli osservati negli animali adulti. Non ci sono stati effetti avversi in nessuno degli endpoint standard di sviluppo o maturazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Betadex
Lattosio anidro
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

Alcol (poli)vinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol (3350)
Talco

Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

Alcol (poli)vinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

Alcol (poli)vinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

Alcol (poli)vinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

Alcol (poli)vinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol (3350)
Talco

Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 Gennaio 2016
Data del rinnovo più recente: 09 Ottobre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 10 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 10 mg di brivaracetam.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni mL di soluzione orale contiene 168 mg di sorbitolo (E420), 1 mg di metile paraidrossibenzoato (E218) ed un massimo di 5,5 mg di propilene glicole (E1520).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido da incolore a giallastro, leggermente viscoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nubriveo è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in soggetti adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età con epilessia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il medico deve prescrivere la formulazione ed il dosaggio più appropriati in base al peso e alla dose. Si raccomanda ai genitori e a coloro che si prendono cura dei bambini di somministrare la soluzione orale di Nubriveo con il dispositivo di misurazione (siringa per somministrazione orale da 10 mL o 5 mL) fornito nella confezione.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età è riassunta nella tabella seguente. La dose deve essere somministrata suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

Dose iniziale raccomandata	Dose di mantenimento raccomandata	Intervallo di dosaggio terapeutico*
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti		
50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg		
1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 – 4 mg/kg/die
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg		
1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 – 5 mg/kg/die

* In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace.

** In base alla valutazione della necessità di controllare le crisi da parte del medico

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg/die o di 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di ridurre le crisi rispetto ai potenziali effetti indesiderati. In base alla risposta individuale del paziente e alla tollerabilità, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace da 50 mg/die a 200 mg/die.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg

La dose iniziale raccomandata è 50 mg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 100 mg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 50 mg/die e 200 mg/die.

Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 4 mg/kg/die.

Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2,5 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2,5 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 5 mg/kg/die.

La dose per singola assunzione per ciascun paziente deve essere calcolata usando la seguente formula:

$$\text{Volume per singola somministrazione (mL)} = [\text{peso (kg)} \times \text{dose giornaliera (mg/kg/die)}] \times 0,05$$

Nubriveo soluzione orale è fornita con:

- una siringa da 5 mL (tacche blu) graduata ogni 0,1 mL (ogni incremento di 0,1 mL corrisponde a 1 mg di brivaracetam). Sono riportate ulteriori tacche a 0,25 mL e 0,75 mL a partire da 0,25 mL fino a 5 mL.
- una siringa da 10 mL (tacche nere) graduata ogni 0,25 mL (ogni incremento di 0,25 mL corrisponde a 2,5 mg di brivaracetam).

Il medico deve dare istruzioni al paziente sulla siringa appropriata da usare.

Se la dose calcolata per singola assunzione è 5 mg (0,5 mL) o superiore e fino a 50 mg (5 mL), deve essere utilizzata la siringa per somministrazione orale da 5 mL.

Se la dose calcolata per singola assunzione è superiore a 50 mg (5 mL), deve essere utilizzata la siringa per somministrazione orale più grande da 10 mL.

La dose calcolata deve essere arrotondata all'incremento di graduazione più vicino. Se la dose calcolata è equidistante da due incrementi di graduazione, deve essere usato l'incremento di graduazione maggiore.

La tabella che segue riporta alcuni esempi di volumi di soluzione orale per singola assunzione a seconda della dose prescritta e del peso corporeo. Il volume preciso di soluzione orale deve essere calcolato in base al peso corporeo esatto del bambino.

Notare che il dosaggio si limita alle graduazioni disponibili della siringa. Per esempio, per un paziente che necessita di una dose da 2,15 mL, il volume applicato deve essere arrotondato per eccesso a 2,2 mL poiché la siringa da 5 mL può erogare solamente 2,1 mL o 2,2 mL. Analogamente, un volume di 1,13 mL dovrà essere arrotondato per difetto a un volume erogato di 1,1 mL.

Volumi di soluzione orale da assumere per singola somministrazione per adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti				
Dose prescritta	<i>Per una dose di 50 mg/die</i> 25 mg/assunzione	<i>Per una dose di 100 mg/die</i> 50 mg/assunzione	<i>Per una dose di 150 mg/die</i> 75 mg/assunzione	<i>Per una dose di 200 mg/die</i> 100 mg/assunzione
Siringa raccomandata	5 mL		10 mL	
Peso	Volume somministrato		Volume somministrato	
Pari o superiore a 50 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)

Volumi di soluzione orale da assumere per singola somministrazione per adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg				
Dose prescritta	<i>Per una dose di 1 mg/kg/die</i> 0,05 mL/kg/assunzione (corrispondente a 0,5 mg/kg/assunzione)	<i>Per una dose di 2 mg/kg/die</i> 0,1 mL/kg/assunzione e (corrispondente a 1 mg/kg/assunzione)	<i>Per una dose di 3 mg/kg/die</i> 0,15 mL/kg/assunzione (corrispondente a 1,5 mg/kg/assunzione)	<i>Per una dose di 4 mg/kg/die</i> 0,2 mL/kg/assunzione (corrispondente a 2 mg/kg/assunzione)
Siringa raccomandata	5 mL		5 mL o 10 mL*	
Peso	Volume somministrato		Volume somministrato	
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)
* Per un volume superiore a 5 mL e fino a 10 mL, il paziente deve ricevere istruzioni di usare la siringa per somministrazione orale da 10 mL.				

Volumi di soluzione orale da assumere per singola somministrazione per bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg					
Dose prescritta	Per una dose di 1 mg/kg/die 0,05 mL/kg/assunzione (corrispondente a 0,5 mg/kg/assunzione)	Per una dose di 2,5 mg/kg/die 0,125 mL/kg/assunzione (corrispondente a 1,25 mg/kg/assunzione)	Per una dose di 3 mg/kg/die 0,15 mL/kg/assunzione (corrispondente a 1,5 mg/kg/assunzione)	Per una dose di 4 mg/kg/die 0,2 mL/kg/assunzione (corrispondente a 2 mg/kg/assunzione)	Per una dose di 5 mg/kg/die 0,25 mL/kg/assunzione (corrispondente a 2,5 mg/kg/assunzione)
Siringa raccomandata: 5 mL					
Peso	Volume somministrato				
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)

Dimenticanza della dose

Se i pazienti hanno dimenticato una o più dosi, si raccomanda che prendano una singola dose non appena se ne ricordino e che prendano la dose successiva alla solita ora al mattino o alla sera. Questo può evitare che la concentrazione plasmatica di brivaracetam scenda al di sotto del livello di efficacia e può prevenire il verificarsi di un aumento della frequenza delle crisi epilettiche.

Interruzione del trattamento

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età superiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta gradualmente, scalando la dose giornaliera di 50 mg ogni settimana.

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età inferiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta non oltre la metà della dose ogni settimana, sino a raggiungere la dose di 1 mg/kg/die (in pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg) o di 50 mg/die (in pazienti di peso corporeo pari o superiore a 50 kg).

Dopo 1 settimana di trattamento a 50 mg/die, si raccomanda una settimana finale di trattamento alla dose di 20 mg/die.

Popolazioni speciali

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni è limitata.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Brivaracetam non è raccomandato in pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi, a causa della mancanza di dati.

In base ai dati negli adulti, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale. Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione renale.

Compromissione epatica

L'esposizione a brivaracetam è risultata aumentata nei pazienti adulti con malattia epatica cronica.

In pazienti con compromissione epatica, le seguenti dosi modificate, somministrate suddivise in 2 dosi, a circa 12 ore di distanza, sono raccomandate in tutti gli stadi di compromissione epatica (vedere

paragrafi 4.4 e 5.2). Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione epatica.

Età e peso corporeo	Dose iniziale raccomandata	Dose massima giornaliera raccomandata
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti	50 mg/die	150 mg/die
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg	1 mg/kg/die	3 mg/kg/die
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg	1 mg/kg/die	4 mg/kg/die

Pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni

L'efficacia di brivaracetam in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non è stata ancora stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

La soluzione orale di brivaracetam può essere diluita in acqua o succo poco prima di essere ingerita e può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). È possibile utilizzare un sondino nasogastrico o un tubo da gastrostomia per la somministrazione di brivaracetam soluzione orale.

Nubriveo soluzione orale è fornita con una siringa per somministrazione orale da 5 mL e una da 10 mL con il rispettivo adattatore.

Le istruzioni per l'uso sono riportate nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con farmaci antiepilettici (FAE), tra cui brivaracetam, in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, eseguiti con FAE ha anche evidenziato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con brivaracetam.

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui dovessero emergere segni di ideazione o comportamento suicidari. Vedere anche paragrafo 4.8, dati pediatrici.

Compromissione epatica

Ci sono dati clinici limitati sull'uso di brivaracetam in pazienti con compromissione epatica preesistente. Si raccomandano aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), compresa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), che possono essere pericolose per la vita o mortali, sono state segnalate in associazione al trattamento con brivaracetam. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per eventuali reazioni cutanee. Qualora comparissero segni e sintomi indicativi di tali reazioni, brivaracetam deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Eccipienti

Contenuto di sodio

Brivaracetam soluzione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Intolleranza al fruttosio

Questo medicinale contiene 168 mg di sorbitolo (E420) per mL. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Eccipienti che possono causare intolleranza

La soluzione orale contiene metile paraidrossibenzoato (E218), che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Brivaracetam soluzione orale contiene propilene glicole (E1520).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi formali d'interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

Trattamento concomitante con levetiracetam

Negli studi clinici, benché i numeri fossero limitati, non c'è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti che assumevano contemporaneamente levetiracetam. Non è stato osservato alcun ulteriore problema di sicurezza o tollerabilità (vedere paragrafo 5.1).

Interazione con l'alcol

In uno studio di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra brivaracetam in dose singola da 200 mg ed etanolo 0,6 g/L in infusione continua in soggetti sani, non è risultata alcuna interazione farmacocinetica, ma brivaracetam raddoppiava all'incirca l'effetto dell'alcool sulla funzione psicomotoria, sull'attenzione e sulla memoria. L'assunzione di brivaracetam con l'alcool non è raccomandata.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di brivaracetam

Dati *in vitro* suggeriscono che brivaracetam ha un basso potenziale di interazione. La principale via di trasformazione di brivaracetam è per idrolisi CYP-indipendente. Una seconda via di trasformazione comporta idrossilazione mediata da CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam possono aumentare in caso di co-somministrazione con forti inibitori di CYP2C19 (ad es. fluconazolo, fluvoxamina), ma il rischio di un'interazione CYP2C19-mediata clinicamente rilevante è considerato basso. Sono disponibili dati clinici limitati che suggeriscono che la co-somministrazione di cannabidiolo può aumentare l'esposizione plasmatica di brivaracetam, probabilmente tramite l'inibizione di CYP2C19, ma la rilevanza clinica è incerta.

Rifampicina

In soggetti sani la somministrazione concomitante con il potente induttore enzimatico rifampicina (600 mg/die per 5 giorni), riduceva l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di

brivaracetam del 45 %. I medici devono prendere in considerazione un aggiustamento della dose di brivaracetam nei pazienti che iniziano o terminano un trattamento con rifampicina.

FAE potenti induttori enzimatici

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam sono diminuite in caso di somministrazione concomitante con FAE potenti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina), ma non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere tabella 1).

Altri induttori enzimatici

Anche altri potenti induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) possono ridurre l'esposizione sistemica di brivaracetam. Pertanto, l'inizio o la fine di un trattamento con l'erba di San Giovanni deve essere fatto con cautela.

Effetti di brivaracetam su altri medicinali

Brivaracetam, somministrato a dosi di 50 mg/die o 150 mg/die, non aveva alcuna influenza sull'AUC di midazolam (metabolizzato da CYP3A4). Il rischio di interazioni CYP3A4 clinicamente rilevanti è considerato basso.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brivaracetam esercita poca o nessuna inibizione delle isoforme di CYP450, eccetto che per CYP2C19. Brivaracetam può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2C19 (per es. lansoprazolo, omeprazolo, diazepam). Quando testato *in vitro* brivaracetam non induceva CYP1A1/2 ma induceva moderatamente CYP3A4 e CYP2B6. *In vivo* non è stata rilevata alcuna induzione di CYP3A4 (vedere midazolam sopra). L'induzione di CYP2B6 non è stata studiata *in vivo* e brivaracetam può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2B6 (per es. efavirenz). Studi di interazione *in vitro* per determinare i potenziali effetti inibitori sui trasportatori hanno concluso che non vi sono effetti clinicamente rilevanti, eccetto che per OAT3. *In vitro*, brivaracetam inibisce OAT3 con metà della concentrazione massima inibente che risulta 42 volte superiore alla C_{max} alla dose clinica massima. Brivaracetam 200 mg/die può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3.

Farmaci antiepilettici

Potenziali interazioni tra brivaracetam (da 50 mg/die a 200 mg/die) e altri FAE sono state studiate in un'analisi aggregata delle concentrazioni plasmatiche del farmaco da tutti gli studi clinici di fase 2-3, in un'analisi farmacocinetica di popolazione di studi di fase 2-3 controllati verso placebo, e in appositi studi di interazione farmaco-farmaco (per i seguenti FAE: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina e topiramato). L'effetto delle interazioni sulla concentrazione plasmatica è riassunto in tabella 1 (l'aumento è indicato come “↑” e la diminuzione come “↓”, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo come “AUC”, la concentrazione massima osservata come “C_{max}”).

Tabella 1: Interazioni farmacocinetiche tra brivaracetam e altri FAE

FAE co-somministrati	Influenza dei FAE sulla concentrazione plasmatica di brivaracetam	Influenza di brivaracetam sulla concentrazione plasmatica dei FAE
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Carbamazepina - Nessuna Carbamazepina-epossido ↑ (Vedere di seguito) Nessun aggiustamento della dose necessario.
Clobazam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Clonazepam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lacosamide	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lamotrigina	Nessuna	Nessuna
Levetiracetam	Nessuna	Nessuna

Oxcarbazepina	Nessuna	Nessuna (monoidrossi-derivato, MHD)
Fenobarbitale	AUC 19 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna
Fenitoina	AUC 21 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	Nessun dato disponibile	Nessuna
Topiramato	Nessuna	Nessuna
Acido valproico	Nessuna	Nessuna
Zonisamide	Nessun dato disponibile	Nessuna

^a sulla base di uno studio che ha comportato la somministrazione di una dose sovraterapeutica di 400 mg/die di brivaracetam

Carbamazepina

Brivaracetam è un moderato inibitore reversibile della epossido idrolasi, il che determina un aumento della concentrazione di carbamazepina-epossido, un metabolita attivo della carbamazepina. In studi clinici controllati, la concentrazione plasmatica di carbamazepina-epossido aumentava in media del 37 %, del 62 % e del 98 % con poca variabilità, a dosi di brivaracetam, rispettivamente, di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Non sono stati osservati rischi per la sicurezza. Non c'è stato alcun effetto additivo di brivaracetam e valproato sull'AUC di carbamazepina-epossido.

Contraccettivi orali

La somministrazione concomitante di brivaracetam (100 mg/die) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) non ha influenzato la farmacocinetica di nessuna delle due sostanze. Quando brivaracetam è stato co-somministrato ad una dose di 400 mg/die (il doppio della dose massima giornaliera raccomandata) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), si osservava una riduzione delle AUC di estrogeno e progestinico del 27 % e del 23 % rispettivamente, senza impatto sulla soppressione dell'ovulazione. Non c'era generalmente alcun cambiamento nei profili concentrazione-tempo dei marcatori endogeni, estradiolo, progesterone, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH), e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

I medici devono discutere la pianificazione familiare e la contraccezione con le donne in età fertile che assumono brivaracetam (vedere Gravidanza).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, l'uso di brivaracetam deve essere accuratamente rivalutato.

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Per tutti i farmaci antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie di donne in trattamento con epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore al tasso della popolazione generale, che è di circa il 3 %. Nella popolazione trattata, è stato osservato un aumento delle malformazioni nelle donne sottoposte a politerapia; tuttavia, non è stato chiarito fino a che punto ciò sia dovuto al trattamento e/o alla condizione preesistente.

L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Rischio correlato a brivaracetam

Vi è una quantità limitata di dati derivanti dall'utilizzo di brivaracetam in donne in gravidanza. Non ci sono dati sul trasferimento placentare negli esseri umani, ma nei ratti è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. Studi sull'animale non hanno rilevato alcun potenziale teratogeno di brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

Negli studi clinici brivaracetam è stato utilizzato come terapia aggiuntiva e, quando utilizzato con carbamazepina, ha indotto un aumento dose-dipendente nella concentrazione del suo metabolita attivo, carbamazepina-epossido (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati sufficienti per stabilire la rilevanza clinica di questo effetto in gravidanza.

Come misura precauzionale, brivaracetam non deve essere usato durante la gravidanza a meno che ciò non sia clinicamente necessario (ovvero, se il beneficio per la madre sia nettamente superiore al potenziale rischio per il feto).

Allattamento

Brivaracetam è escreto nel latte materno umano. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere Brivaracetam, tenendo in considerazione il beneficio del medicinale per la madre. In caso di co-somministrazione di brivaracetam e carbamazepina, la quantità di carbamazepina-epossido escreta nel latte materno potrebbe aumentare. Non ci sono dati sufficienti per definirne il significato clinico.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di brivaracetam sulla fertilità nella specie umana. Nei ratti, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità con brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brivaracetam altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa di possibili differenze di sensibilità individuale, alcuni pazienti potrebbero manifestare sonnolenza, capogiro, e altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale (SNC). I pazienti devono essere avvertiti di non guidare un'auto o far funzionare altri macchinari potenzialmente pericolosi fino a quando non hanno familiarizzato con gli effetti di brivaracetam sulla loro capacità di svolgere queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (>10 %) con il trattamento con brivaracetam sono state: sonnolenza (14,3 %) e capogiro (11,0 %). Esse erano solitamente di intensità da lieve a moderata. Sonnolenza e affaticamento sono state riportate con una maggiore incidenza con l'aumentare della dose.

Il tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse è stato del 3,5 %, del 3,4 % e del 4,0 % per i pazienti randomizzati a brivaracetam, rispettivamente, alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die e del 1,7 % per i pazienti randomizzati al placebo. Le reazioni avverse che più frequentemente hanno determinato l'interruzione della terapia con brivaracetam sono state capogiro (0,8 %) e convulsione (0,8 %).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente, le reazioni avverse, che sono state identificate sulla base della revisione del database di sicurezza dei tre studi controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni e dall'esperienza post-marketing, sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Influenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità di tipo I
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione, ansia, insonnia, irritabilità
	Non comune	Ideazione suicidaria, disturbo psicotico, aggressività, agitazione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro, sonnolenza
	Comune	Convulsione, vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito, stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento

⁽¹⁾ Reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La neutropenia è stata riportata nello 0,5 % (6/1 099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0 % (0/459) dei pazienti con placebo. Quattro di questi soggetti avevano una ridotta conta dei neutrofili al basale ed erano andati incontro ad un'ulteriore diminuzione della conta dei neutrofili dopo aver iniziato il trattamento con brivaracetam. Nessuno dei 6 casi di neutropenia era severo, aveva richiesto qualche specifico trattamento o aveva portato ad interruzione di brivaracetam e nessuno aveva avuto infezioni associate.

L'ideazione suicidaria è stata riportata nello 0,3 % (3/1 099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0,7 % (3/459) con placebo. Negli studi clinici a breve termine di brivaracetam in pazienti con epilessia, non ci sono stati casi di suicidio portato a termine né di tentato suicidio; tuttavia entrambi sono stati riportati in studi di estensione in aperto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni indicative di ipersensibilità immediata (di tipo I) sono state riportate durante lo sviluppo clinico in un piccolo numero di pazienti trattati con brivaracetam (9/3 022).

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di brivaracetam osservato nei bambini a partire da 1 mese di età è risultato coerente con quello osservato negli adulti. Negli studi in aperto, non controllati, a lungo termine, l'ideazione suicidaria è stata riportata nel 4,7% dei pazienti pediatrici (valutata dai 6 anni in poi, più comune negli adolescenti) rispetto al 2,4% degli adulti e i disturbi del comportamento sono stati riportati nel 24,8% dei pazienti pediatrici rispetto al 15,1% degli adulti. La maggior parte degli eventi era di intensità lieve o moderata, non grave e non ha portato all'interruzione del medicinale sperimentale.

Un'ulteriore reazione avversa riportata nei bambini è stata l'iperattività psicomotoria (4,7%).

Non è stato identificato alcun quadro specifico di evento avverso (AE) nei bambini da 1 mese a meno di 4 anni di età rispetto ai gruppi di età pediatrica maggiore. Non sono state identificate informazioni significative in materia di sicurezza indicanti una incidenza crescente di un particolare AE in questo gruppo di età. Poiché i dati disponibili in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati, brivaracetam non è indicato in questa fascia di età. I dati clinici disponibili nei neonati sono limitati.

Anziani

Dei 130 soggetti anziani arruolati nel programma di sviluppo di fase 2/3 di brivaracetam (44 con epilessia), 100 avevano 65-74 anni e 30 avevano 75-84 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Vi è una limitata esperienza clinica con il sovradosaggio con brivaracetam negli esseri umani. Sonnolenza e capogiro sono stati riportati in un soggetto sano trattato con una singola dose di 1 400 mg di brivaracetam.

Nell'esperienza post-marketing, le seguenti reazioni avverse sono state segnalate a seguito di sovradosaggio di brivaracetam: nausea, vertigini, disturbo dell'equilibrio, ansia, affaticamento, irritabilità, aggressività, insonnia, depressione e ideazione suicidaria. In generale, le reazioni avverse associate al sovradosaggio di brivaracetam sono state coerenti con le reazioni avverse note.

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con brivaracetam. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto. Dal momento che meno del 10 % di brivaracetam è escreto nelle urine, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance di brivaracetam (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX23.

Meccanismo d'azione

Brivaracetam mostra un'affinità elevata e selettiva per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), una glicoproteina transmembrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine. Sebbene l'esatto ruolo di questa proteina rimanga da chiarire, si è dimostrato che modula l'esocitosi dei neurotrasmettitori. Si ritiene che il legame con SV2A sia il meccanismo principale alla base dell'attività anticonvulsivante di brivaracetam.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di brivaracetam per la terapia aggiuntiva delle crisi a esordio parziale (POS) è stata stabilita in 3 studi clinici multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni. La dose giornaliera di brivaracetam variava da 5 mg/die a 200 mg/die nell'ambito di tutti questi studi. Tutti gli studi avevano un periodo basale di 8 settimane, seguito da un periodo di trattamento di 12 settimane senza titolazione della dose. 1 558 pazienti hanno ricevuto il medicinale sperimentale, 1 099 dei quali hanno ricevuto brivaracetam. I criteri di arruolamento dello studio prevedevano che i pazienti avessero POS non controllate nonostante il trattamento con 1 o 2 FAE concomitanti. Si richiedeva che i pazienti avessero avuto almeno 8 POS durante il periodo basale. Gli endpoint primari negli studi di fase 3 erano la riduzione percentuale della frequenza di POS rispetto al placebo e il tasso di risposta del 50 %, basato sulla riduzione del 50 % della frequenza di POS rispetto al basale.

I FAE più comunemente assunti al momento dell'ingresso nello studio erano: carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoina (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). La frequenza mediana delle crisi al basale in tutti e 3 gli studi era di 9 crisi in 28 giorni. I pazienti avevano una durata media di epilessia di circa 23 anni. I risultati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 2. Nel complesso, brivaracetam era efficace per il trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio parziale in pazienti di età uguale o superiore ai 16 anni tra i 50 mg/die e i 200 mg/die.

Tabella 2: Principali risultati di efficacia per la frequenza delle crisi ad esordio parziale in 28 giorni

Studio	Placebo	Brivaracetam		
		* Statisticamente significativo (p-value)		
		50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die
Studio N01253 ⁽¹⁾				
	n =96	n =101		
Tasso di risposta del 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studio N01252 ⁽¹⁾				
	n =100	n =99	n =100	
Tasso di risposta del 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studio N01358				
	n =259		n =252	n =249
Tasso di risposta del 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)

Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)
---	----	---	--------------------	--------------------

n = pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale sperimentale

~ Dose non studiata

* Statisticamente significativo

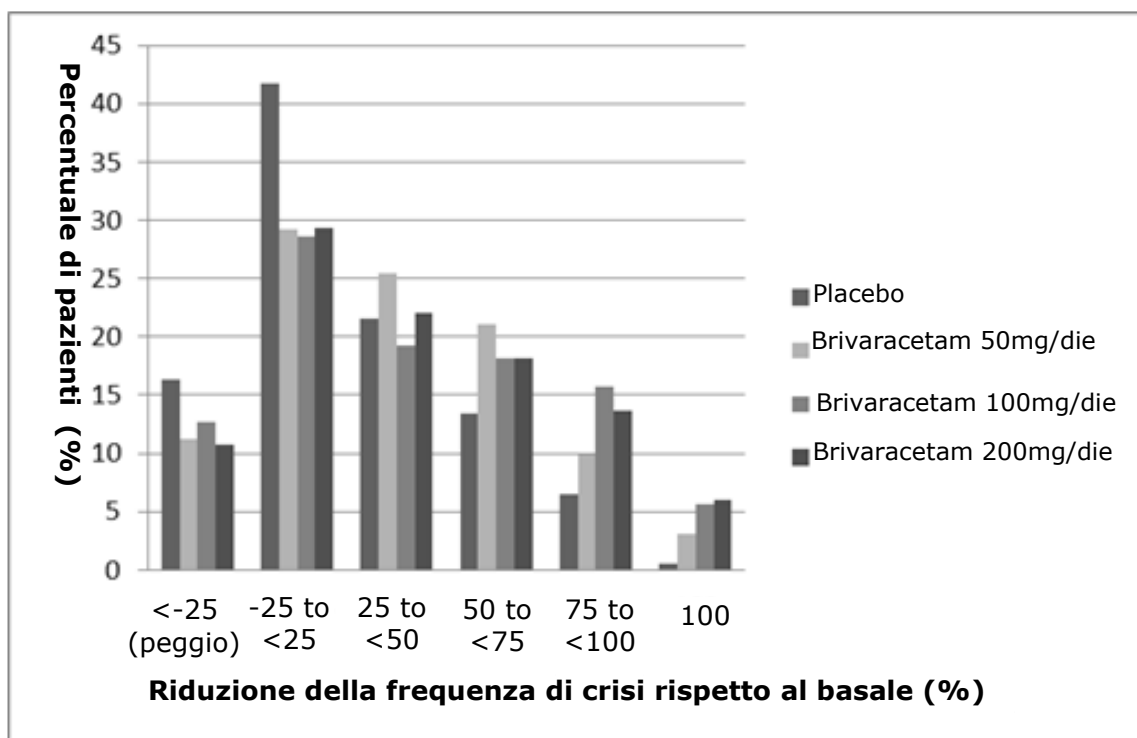
⁽¹⁾ Approssimativamente il 20% dei pazienti era in trattamento concomitante con levetiracetam.

⁽²⁾ L'endpoint primario per N01252 non ha raggiunto la significatività statistica in base alla procedura di test sequenziale. La dose di 100 mg/die era nominalmente significativa.

Negli studi clinici, si è ottenuta una riduzione della frequenza delle crisi rispetto al placebo più alta con la dose di 100 mg/die rispetto alla dose di 50 mg/die. A parte aumenti dose-dipendenti nelle incidenze di sonnolenza ed affaticamento, brivaracetam alla dose di 50 mg/die e 100 mg/die aveva un profilo di sicurezza simile, anche per quanto riguarda gli eventi avversi SNC-correlati e l'uso a lungo termine.

La figura 1 mostra la percentuale di pazienti (esclusi i pazienti in trattamento concomitante con levetiracetam) per categoria di riduzione della frequenza di POS rispetto al basale per 28 giorni, in tutti e 3 gli studi. I pazienti con un aumento superiore al 25 % di POS sono mostrati a sinistra come "peggiorati". I pazienti con un miglioramento in termini di riduzione percentuale nella frequenza di POS rispetto al basale sono mostrati nelle 4 categorie più a destra. Le percentuali di pazienti con una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi sono state del 20,3 %, del 34,2 %, del 39,5 % e del 37,8 %, rispettivamente per placebo, 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die.

Figura 1: Percentuale di pazienti per categoria di risposta alle crisi, per brivaracetam e placebo, nel corso di 12 settimane in tutti e tre gli studi clinici registrativi in doppio cieco



In un'analisi aggregata dei tre studi clinici registrativi, non è stata osservata alcuna differenza di efficacia (misurata come tasso di risposta del 50 %) entro il range di dosaggio da 50 mg/die a 200 mg/die, quando brivaracetam è dato in combinazione con FAE induttori o non induttori. Negli studi clinici il 2,5 % (4/161), il 5,1 % (17/332) e il 4,0 % (10/249) dei pazienti trattati con brivaracetam, rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, è risultato libero da crisi durante il periodo di trattamento di 12 settimane, rispetto allo 0,5 % (2/418) col placebo.

Un miglioramento della riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi in 28 giorni è stato osservato in pazienti con crisi di tipo IC (crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie) al basale, trattati con brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) e 82,1 % (n=75) dei pazienti trattati con brivaracetam rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, rispetto al 33,3 % (n=115) col placebo).

L'efficacia di brivaracetam in monoterapia non è stata dimostrata. Brivaracetam non è raccomandato per l'uso in monoterapia.

Trattamento con levetiracetam

In due studi clinici randomizzati di fase 3 controllati verso placebo, levetiracetam è stato somministrato come FAE concomitante in circa il 20% dei pazienti. Sebbene il numero di soggetti sia limitato, non vi è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti trattati contemporaneamente con levetiracetam, il che può indicare competizione al sito di legame di SV2A. Non sono stati riscontrati ulteriori problemi sulla sicurezza o sulla tollerabilità.

In un terzo studio, un'analisi pre-specificata ha dimostrato efficacia rispetto al placebo per 100 mg/die e 200 mg/die nei pazienti con precedente esposizione a levetiracetam. L'efficacia più bassa osservata in questi pazienti rispetto ai pazienti levetiracetam-naïve era probabilmente dovuta al più elevato numero di FAE utilizzati in precedenza e alla più alta frequenza di crisi al basale.

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

I tre studi clinici registrativi in doppio-cieco controllati verso placebo comprendevano 38 pazienti anziani tra i 65 e gli 80 anni. Sebbene i dati siano limitati, l'efficacia è risultata paragonabile a quella riscontrata nei soggetti più giovani.

Studi di estensione in aperto

Considerati tutti gli studi, l'81,7 % dei pazienti che hanno completato gli studi randomizzati sono stati arruolati negli studi di estensione in aperto a lungo termine. Dall'entrata negli studi randomizzati, il 5,3 % dei soggetti esposti a brivaracetam per 6 mesi (n = 1 500) era libero da crisi, rispetto al 4,6 % ed al 3,7 % dei soggetti esposti, rispettivamente, per 12 mesi (n = 1 188) e per 24 mesi (n = 847).

Tuttavia, dal momento che un'elevata percentuale di soggetti (26 %) ha interrotto lo studio in aperto per mancanza di efficacia, potrebbe essersi verificato un bias di selezione, poiché i soggetti che sono rimasti nello studio hanno risposto meglio di quelli che ne sono usciti prematuramente.

Nei pazienti che sono stati seguiti negli studi di estensione in aperto per un periodo massimo di 8 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli studi clinici a breve termine controllati verso placebo.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, le crisi ad esordio parziale presentano una fisiopatologia simile a quelle osservate negli adolescenti e negli adulti. L'esperienza con i medicinali antiepilettici suggerisce che i risultati degli studi di efficacia eseguiti negli adulti possano essere applicati per estrapolazione ai bambini a partire da 2 anni di età, a condizione che vengano stabiliti gli adattamenti della dose pediatrica e che sia stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafi 5.2 e 4.8). Le dosi nei pazienti di età superiore a 2 anni sono state definite secondo adattamenti della dose basati sul peso che sono risultati in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche simili a quelle osservate negli adulti che assumono dosi efficaci (paragrafo 5.2).

Uno studio in aperto sulla sicurezza a lungo termine non controllato ha incluso bambini (da 1 mese a meno di 16 anni di età) che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2), bambini che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio e.v. (per via endovenosa) sulla sicurezza e bambini direttamente arruolati nello studio di sicurezza. I bambini che sono stati arruolati direttamente hanno ricevuto una dose iniziale di brivaracetam pari a 1 mg/kg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata

incrementata fino a 5 mg/kg/die raddoppiando la dose a intervalli settimanali. Nessun bambino ha ricevuto una dose superiore a 200 mg/die. Per i bambini di peso pari o superiore a 50 kg, la dose iniziale di brivaracetam era 50 mg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata aumentata fino a un massimo di 200 mg/die con incrementi settimanali di 50 mg/die.

Dagli studi aggregati in aperto sulla sicurezza e di farmacocinetica nella terapia aggiuntiva, 186 bambini con POS nell'intervallo di età da 1 mese a meno di 16 anni hanno ricevuto brivaracetam e di questi 149 sono stati trattati per ≥ 3 mesi, 138 per ≥ 6 mesi, 123 per ≥ 12 mesi, 107 per ≥ 24 mesi e 90 per ≥ 36 mesi.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con brivaracetam in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per epilessia con crisi ad esordio parziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Brivaracetam compresse rivestite con film, soluzione orale e soluzione iniettabile per via endovenosa mostra la stessa AUC, mentre la concentrazione plasmatica massima è leggermente più alta dopo somministrazione endovenosa. Brivaracetam mostra una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente, con bassa variabilità intra- ed inter-individuale, e presenta completo assorbimento, legame con le proteine molto basso, escrezione renale in seguito ad ampia biotrasformazione e metaboliti farmacologicamente inattivi.

Assorbimento

Brivaracetam è rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale e la sua biodisponibilità assoluta è all'incirca del 100 %. La mediana del t_{max} per le compresse assunte senza cibo è di 1 ora (il range del t_{max} è da 0,25 a 3 ore).

La co-somministrazione con un pasto ricco di grassi rallentava il tasso di assorbimento (mediana del t_{max} pari a 3 ore) e determinava una riduzione della concentrazione plasmatica massima (del 37 % più bassa) di brivaracetam, mentre l'entità dell'assorbimento rimaneva invariata.

Distribuzione

Brivaracetam si lega debolmente (≤ 20 %) alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di 0,5 L/kg, valore vicino a quello dell'acqua corporea totale.

Grazie alla sua lipofilità (Log P), brivaracetam ha elevata permeabilità attraverso la membrana cellulare.

Biotrasformazione

Brivaracetam viene principalmente metabolizzato per idrolisi del gruppo ammidico a formare il corrispondente acido carbossilico (per circa il 60 % dell'eliminazione), e secondariamente per idrossilazione della catena laterale propilica (per circa il 30 % dell'eliminazione). L'idrolisi del gruppo ammidico che porta al metabolita acido carbossilico (34 % della dose nelle urine) è supportata dall'amidasi epatica ed extra-epatica. *In vitro*, l'idrossilazione di brivaracetam è mediata principalmente da CYP2C19. Entrambi i metaboliti sono ulteriormente metabolizzati a formare un acido idrossilato comune, formato prevalentemente per idrossilazione della catena laterale propilica sul metabolita acido carbossilico (principalmente da CYP2C9). *In vivo*, in soggetti umani con mutazioni inattivanti di CYP2C19, la produzione del metabolita idrossilato è ridotta di 10 volte, mentre brivaracetam stesso è aumentato del 22 % o del 42 % nei soggetti con uno o entrambi gli alleli mutati. I tre metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

Eliminazione

Brivaracetam viene eliminato principalmente per via metabolica e attraverso l'escrezione nelle urine. Più del 95 % della dose, compresi i metaboliti, viene escreta nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Meno dell'1 % della dose viene escreta nelle feci e meno del 10 % di brivaracetam viene escreto immodificato nelle urine. L'emivita plasmatica terminale ($t_{1/2}$) è di circa 9 ore. La clearance plasmatica totale nei pazienti è stata stimata a 3,6 L/h.

Linearità

La farmacocinetica è proporzionale alla dose da 10 fino ad almeno 600 mg.

Interazioni con medicinali

Brivaracetam viene eliminato attraverso diverse vie che includono escrezione renale, idrolisi non CYP-mediata e ossidazioni CYP-mediate. *In vitro*, brivaracetam non è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) umana, né delle proteine della resistenza multifarmaco (MRP) 1 e 2, e probabilmente neanche del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3. Analisi *in vitro* hanno mostrato che la trasformazione di brivaracetam non dovrebbe essere significativamente influenzata da inibitori dei CYP (es. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

In vitro brivaracetam non è risultato essere un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 o dei trasportatori P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1, a concentrazioni clinicamente rilevanti. In vitro brivaracetam non induceva CYP1A2.

Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

In uno studio in soggetti anziani (da 65 a 79 anni; con clearance della creatinina da 53 a 98 mL/min/1,73 m²) ai quali venivano somministrati 400 mg/die di brivaracetam, divisi in due somministrazioni, l'emivita plasmatica di brivaracetam era di 7,9 ore e di 9,3 ore, rispettivamente, nel gruppo da 65 a 75 anni e in quello oltre i 75 anni. La clearance plasmatica di brivaracetam allo stato stazionario era simile (0,76 mL/min/kg) a quella di soggetti giovani sani di sesso maschile (0,83 mL/min/kg) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Uno studio condotto in soggetti con compromissione renale severa (con clearance della creatinina <30 mL/min/1,73 m² e che non necessitavano di dialisi), ha rivelato che l'AUC plasmatica di brivaracetam era moderatamente aumentata (+21%) rispetto ai controlli sani, mentre l'AUC dei metaboliti acido, idrossi e idrossiacido era aumentata, rispettivamente, di 3, 4, e 21 volte. La clearance renale di questi metaboliti non attivi era ridotta di 10 volte. Il metabolita idrossiacido non ha evidenziato alcun problema di sicurezza negli studi preclinici. Brivaracetam non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Uno studio di farmacocinetica in soggetti con cirrosi epatica (classi Child-Pugh A, B, e C) ha mostrato incrementi simili nell'esposizione a brivaracetam indipendentemente dalla gravità della malattia (50 %, 57 % e 59 %), rispetto ai controlli sani. (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

Una diminuzione del 40 % della concentrazione plasmatica allo stato stazionario è stata stimata in un range di peso corporeo da 46 kg a 115 kg. Tuttavia, non si ritiene che questa sia una differenza clinicamente rilevante.

Sesso

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di brivaracetam dovute al sesso.

Razza

La farmacocinetica di brivaracetam non era significativamente influenzata dalla razza (caucasica, asiatica) in un modello farmacocinetico di popolazione da pazienti con epilessia. Il numero di pazienti di altre etnie era limitato.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

EC 50 (concentrazione plasmatica di brivaracetam corrispondente al 50 % dell'effetto massimo) è stato stimato essere pari a 0,57 mg/L. Questa concentrazione plasmatica è leggermente al di sopra dell'esposizione mediana ottenuta dopo dosi di brivaracetam di 50 mg/die. Un'ulteriore riduzione della frequenza delle crisi viene ottenuta aumentando la dose a 100 mg/die e raggiunge un plateau a 200 mg/die.

Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica con la soluzione orale di brivaracetam, con un periodo di valutazione di 3 settimane con una titolazione settimanale fissa a 3 fasi, sono stati valutati 99 soggetti di età da 1 mese a meno di 16 anni. Brivaracetam è stato somministrato a dosi settimanali crescenti di circa 1 mg/kg/die, 2 mg/kg/die e 4 mg/kg/die. Tutte le dosi sono state aggiustate in base al peso corporeo e non hanno superato il limite massimo di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Alla fine del periodo di valutazione, i soggetti potevano essere idonei ad accedere ad uno studio di follow-up a lungo termine continuando ad assumere l'ultima dose ricevuta (vedere paragrafo 4.8). Le concentrazioni plasmatiche si sono dimostrate essere proporzionali alla dose in tutti i gruppi di età. Il modello farmacocinetico di popolazione è stato eseguito sulla base di un numero ridotto di campionamenti per la rilevazione della concentrazione plasmatica effettuati nello studio di farmacocinetica di 3 settimane e nello studio di follow-up a lungo termine in corso. Nell'analisi sono stati inclusi 232 pazienti pediatrici con epilessia, di età compresa tra 2 mesi e 17 anni. L'analisi ha indicato che le dosi di 5,0 (peso corporeo 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/die (peso corporeo 20-50 kg) forniscono la stessa concentrazione plasmatica media allo stato stazionario che si ha in adulti trattati con 200 mg/die. La clearance plasmatica stimata era 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h rispettivamente per bambini di peso pari a 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. In confronto, nei pazienti adulti (peso corporeo di 70 kg) è stata stimata una clearance plasmatica di 3,58 l/h.

Attualmente non sono disponibili dati clinici nei neonati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di *safety pharmacology*, gli effetti predominanti erano SNC-correlati (principalmente, depressione transitoria del SNC e diminuzione dell'attività locomotoria spontanea) visti a multipli (di più di 50 volte) della dose farmacologicamente attiva di brivaracetam, 2 mg/kg. Le funzioni di apprendimento e memoria non erano influenzate.

Risultati non osservati negli studi clinici, ma visti in studi di tossicologia a dosi ripetute sul cane ad esposizioni plasmatiche simili all'AUC plasmatica clinica, riguardavano effetti epatotossici (principalmente porfiria). Tuttavia, dati tossicologici raccolti su brivaracetam e su un composto strutturalmente correlato, indicano che i cambiamenti del fegato del cane si sono sviluppati attraverso meccanismi non pertinenti per gli esseri umani. Nessuna alterazione del fegato è stata vista in ratti e scimmie in seguito a somministrazione cronica di brivaracetam a 5 e 42 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC. Nelle scimmie, segni a carico del SNC (perdita di vitalità, perdita di equilibrio, movimenti goffi) si sono verificati a una concentrazione pari a 64 volte la C_{max} clinica), divenendo meno evidenti nel corso del tempo.

Studi di genotossicità non hanno rilevato alcuna attività mutagenica o clastogenica. Studi di cancerogenicità non hanno evidenziato alcun potenziale oncogenico nei ratti, mentre si ritiene che le

aumentate incidenze di tumori epatocellulari in topi maschi siano dovute ad un meccanismo d'azione non genotossico legato all'induzione fenobarbitone-simile degli enzimi del fegato, che è un noto fenomeno specifico dei roditori.

Brivaracetam non influenzava la fertilità maschile o femminile e non ha dimostrato alcun potenziale teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Si è osservata embriotossicità nei conigli ad una dose di brivaracetam tossica per la madre con un livello di esposizione pari ad 8 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata. Nei ratti, è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta e viene escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento con concentrazioni simili ai livelli plasmatici materni.

Brivaracetam non ha mostrato alcun potenziale di dipendenza nei ratti.

Studi su animali giovani

Nei ratti giovani, livelli di esposizione a brivaracetam da 6 a 15 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata, inducevano effetti avversi sullo sviluppo (ad esempio mortalità, segni clinici, riduzione del peso corporeo e peso del cervello inferiore). Non ci sono stati effetti avversi sulla funzionalità del SNC, né all'esame neuropatologico ed istopatologico del cervello. Nei cani giovani, i cambiamenti indotti da brivaracetam ad un livello di esposizione pari 6 volte l'AUC clinica, sono stati simili a quelli osservati negli animali adulti. Non ci sono stati effetti avversi in nessuno degli endpoint standard di sviluppo o maturazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido citrico anidro (per la regolazione del pH)
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Carmellosa sodica
Sucralosio
Sorbitolo liquido (E420)
Glicerolo (E422)
Aroma lampone (propilene glicole [E1520] 90 % - 98 %)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.
Dopo la prima apertura: 8 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato (tipo III) da 300 mL, con una chiusura a prova di bambino bianca (polipropilene) in un astuccio di cartone contenente anche una siringa graduata da 5 mL (tacche blu) e

da 10 mL (tacche nere) per somministrazione orale (polipropilene, polietilene) e un adattatore per la siringa (polietilene).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato, puro o diluito, e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 Gennaio 2016

Data del rinnovo più recente: 09 Ottobre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 10 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 10 mg di brivaracetam

Ogni flaconcino da 5 mL contiene 50 mg di brivaracetam

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni mL di soluzione iniettabile/ per infusione contiene 3,8 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione (iniezione/infusione)

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nubriveo è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età con epilessia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La soluzione iniettabile/per infusione di brivaracetam rappresenta una via di somministrazione alternativa per i pazienti quando la somministrazione orale non sia temporaneamente possibile. Non vi è alcuna esperienza con la somministrazione endovenosa di brivaracetam due volte al giorno per un periodo superiore a 4 giorni.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età è riassunta nella tabella seguente. La dose deve essere somministrata suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

Dose iniziale raccomandata	Dose di mantenimento raccomandata	Intervallo di dosaggio terapeutico*
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti		
50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg		
1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 – 4 mg/kg/die
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg		
1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 – 5 mg/kg/die

* In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace.

** In base alla valutazione della necessità di controllare le crisi da parte del medico

Adulti

Il trattamento con brivaracetam può essere iniziato sia con la somministrazione per via endovenosa che per via orale. Quando si passa dalla somministrazione orale a quella endovenosa o viceversa, occorre mantenere la stessa dose giornaliera totale e la stessa frequenza di somministrazione.

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg/die o di 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di ridurre le crisi rispetto ai potenziali effetti indesiderati. In base alla risposta individuale del paziente e alla tollerabilità, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace da 50 mg/die a 200 mg/die.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg

La dose iniziale raccomandata è 50 mg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 100 mg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 50 mg/die e 200 mg/die.

Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 4 mg/kg/die.

Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2,5 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2,5 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 5 mg/kg/die.

Dimenticanza della dose

Se i pazienti hanno dimenticato una o più dosi, si raccomanda che prendano una singola dose non appena se ne ricordino e che prendano la dose successiva alla solita ora al mattino o alla sera. Questo può evitare che la concentrazione plasmatica di brivaracetam scenda al di sotto del livello di efficacia e può prevenire il verificarsi di un aumento della frequenza delle crisi epilettiche.

Interruzione del trattamento

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età superiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta gradualmente, scalando la dose giornaliera di 50 mg ogni settimana.

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età inferiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta non oltre la metà della dose ogni settimana, sino a raggiungere

la dose di 1 mg/kg/die (in pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg) o di 50 mg/die (in pazienti di peso corporeo pari o superiore a 50 kg).

Dopo 1 settimana di trattamento a 50 mg/die, si raccomanda una settimana finale di trattamento alla dose di 20 mg/die.

Popolazioni speciali

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni è limitata.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Brivaracetam non è raccomandato in pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi, a causa della mancanza di dati.

In base ai dati negli adulti, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale. Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione renale.

Compromissione epatica

L'esposizione a brivaracetam è risultata aumentata nei pazienti adulti con malattia epatica cronica.

In pazienti con compromissione epatica, le seguenti dosi modificate, somministrate suddivise in 2 dosi, a circa 12 ore di distanza, sono raccomandate in tutti gli stadi di compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione epatica.

Età e peso corporeo	Dose iniziale raccomandata	Dose massima giornaliera raccomandata
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti	50 mg/die	150 mg/die
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg	1 mg/kg/die	3 mg/kg/die
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg	1 mg/kg/die	4 mg/kg/die

Pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni

L'efficacia di brivaracetam in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non è stata ancora stabilita.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

- Bolo endovenoso: brivaracetam può essere somministrato in bolo endovenoso senza diluizione.
- Infusione endovenosa: brivaracetam può essere diluito in un diluente compatibile e somministrato come infusione di 15 minuti per via endovenosa (vedere paragrafo 6.6). Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Brivaracetam per iniezione in bolo o per infusione endovenosa non è stato studiato in condizioni acute, come lo stato di male epilettico, e non è pertanto raccomandato per tali condizioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con farmaci antiepilettici (FAE), tra cui brivaracetam, in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, eseguiti con FAE ha anche evidenziato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con brivaracetam. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui dovessero emergere segni di ideazione o comportamento suicidari. Vedere anche paragrafo 4.8, dati pediatrici.

Compromissione epatica

Ci sono dati clinici limitati sull'uso di brivaracetam in pazienti con compromissione epatica preesistente. Si raccomandano aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), compresa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), che possono essere pericolose per la vita o mortali, sono state segnalate in associazione al trattamento con brivaracetam. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per eventuali reazioni cutanee. Qualora comparissero segni e sintomi indicativi di tali reazioni, brivaracetam deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 19,1 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi formali d'interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

Trattamento concomitante con levetiracetam

Negli studi clinici, benché i numeri fossero limitati, non c'è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti che assumevano contemporaneamente levetiracetam. Non è stato osservato alcun ulteriore problema di sicurezza o tollerabilità (vedere paragrafo 5.1).

Interazione con l'alcol

In uno studio di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra brivaracetam in dose singola da 200 mg ed etanolo 0,6 g/L in infusione continua in soggetti sani, non è risultata alcuna interazione farmacocinetica, ma brivaracetam raddoppiava all'incirca l'effetto dell'alcool sulla funzione psicomotoria, sull'attenzione e sulla memoria. L'assunzione di brivaracetam con l'alcol non è raccomandata.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di brivaracetam

Dati *in vitro* suggeriscono che brivaracetam ha un basso potenziale di interazione. La principale via di trasformazione di brivaracetam è per idrolisi CYP-indipendente. Una seconda via di trasformazione comporta idrossilazione mediata da CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam possono aumentare in caso di co-somministrazione con forti inibitori di CYP2C19 (ad es. fluconazolo, fluvoxamina), ma il rischio di un'interazione CYP2C19-mediata clinicamente rilevante è considerato basso. Sono disponibili dati clinici limitati che suggeriscono che la co-somministrazione di cannabidiolo può aumentare l'esposizione plasmatica di brivaracetam, probabilmente tramite l'inibizione di CYP2C19, ma la rilevanza clinica è incerta.

Rifampicina

In soggetti sani la somministrazione concomitante con il potente induttore enzimatico rifampicina (600 mg/die per 5 giorni), riduceva l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di brivaracetam del 45 %. I medici devono prendere in considerazione un aggiustamento della dose di brivaracetam nei pazienti che iniziano o terminano un trattamento con rifampicina.

FAE potenti induttori enzimatici

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam sono diminuite in caso di somministrazione concomitante con FAE potenti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina), ma non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere tabella 1).

Altri induttori enzimatici

Anche altri potenti induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) possono ridurre l'esposizione sistemica di brivaracetam. Pertanto, l'inizio o la fine di un trattamento con l'erba di San Giovanni deve essere fatto con cautela.

Effetti di brivaracetam su altri medicinali

Brivaracetam, somministrato a dosi di 50 mg/die o 150 mg/die, non aveva alcuna influenza sull'AUC di midazolam (metabolizzato da CYP3A4). Il rischio di interazioni CYP3A4 clinicamente rilevanti è considerato basso.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brivaracetam esercita poca o nessuna inibizione delle isoforme di CYP450, eccetto che per CYP2C19. Brivaracetam può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2C19 (per es. lansoprazolo, omeprazolo, diazepam). Quando testato *in vitro* brivaracetam non induceva CYP1A1/2 ma induceva moderatamente CYP3A4 e CYP2B6. *In vivo* non è stata rilevata alcuna induzione di CYP3A4 (vedere midazolam sopra). L'induzione di CYP2B6 non è stata studiata *in vivo* e brivaracetam può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2B6 (per es. efavirenz). Studi di interazione *in vitro* per determinare i potenziali effetti inibitori sui trasportatori hanno concluso che non vi sono effetti clinicamente rilevanti, eccetto che per OAT3. *In vitro*, brivaracetam inibisce OAT3 con metà della concentrazione massima inibente che risulta 42 volte superiore alla C_{max} alla dose clinica massima. Brivaracetam 200 mg/die può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3.

Farmaci antiepilettici

Potenziali interazioni tra brivaracetam (da 50 mg/die a 200 mg/die) e altri FAE sono state studiate in un'analisi aggregata delle concentrazioni plasmatiche del farmaco da tutti gli studi di fase 2-3, in un'analisi farmacocinetica di popolazione di studi clinici di fase 2-3 controllati verso placebo, e in appositi studi di interazione farmaco-farmaco (per i seguenti FAE: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina e topiramato). L'effetto delle interazioni sulla concentrazione plasmatica è riassunto in tabella 1 (l'aumento è indicato come “↑” e la diminuzione come “↓”, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo come “AUC”, la concentrazione massima osservata come “ C_{max} ”).

Tabella 1: Interazioni farmacocinetiche tra brivaracetam e altri FAE

FAE co-somministrati	Influenza dei FAE sulla concentrazione plasmatica di brivaracetam	Influenza di brivaracetam sulla concentrazione plasmatica dei FAE
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Carbamazepina – Nessuna Carbamazepina-epossido ↑ (Vedere di seguito) Nessun aggiustamento della dose necessario.
Clobazam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Clonazepam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lacosamide	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lamotrigina	Nessuna	Nessuna
Levetiracetam	Nessuna	Nessuna
Oxcarbazepina	Nessuna	Nessuna (monoidrossi-derivato, MHD)
Fenobarbitale	AUC 19 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna
Fenitoina	AUC 21 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	Nessun dato disponibile	Nessuna
Topiramato	Nessuna	Nessuna
Acido valproico	Nessuna	Nessuna
Zonisamide	Nessun dato disponibile	Nessuna

^a sulla base di uno studio che ha comportato la somministrazione di una dose sovraterapeutica di 400 mg/die di brivaracetam

Carbamazepina

Brivaracetam è un moderato inibitore reversibile della epossido idrolasi, il che determina un aumento della concentrazione di carbamazepina-epossido, un metabolita attivo della carbamazepina. In studi clinici controllati, la concentrazione plasmatica di carbamazepina-epossido aumentava in media del 37 %, del 62 % e del 98 % con poca variabilità, a dosi di brivaracetam, rispettivamente, di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Non sono stati osservati rischi per la sicurezza. Non c'è stato alcun effetto additivo di brivaracetam e valproato sull'AUC di carbamazepina-epossido.

Contraccettivi orali

La somministrazione concomitante di brivaracetam (100 mg/die) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) non ha influenzato la farmacocinetica di nessuna delle due sostanze. Quando brivaracetam è stato co-somministrato ad una dose di 400 mg/die (il doppio della dose massima giornaliera raccomandata) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), si osservava una riduzione delle AUC di estrogeno e progestinico del 27 % e del 23 % rispettivamente, senza impatto sulla soppressione dell'ovulazione. Non c'era generalmente alcun cambiamento nei profili concentrazione-tempo dei marcatori endogeni, estradiolo, progesterone, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH), e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

I medici devono discutere la pianificazione familiare e la contraccezione con le donne in età fertile che assumono brivaracetam (vedere Gravidanza).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, l'uso di brivaracetam deve essere accuratamente rivalutato.

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Per tutti i farmaci antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie di donne in trattamento con epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore al tasso della popolazione generale, che è di circa il 3 %. Nella popolazione trattata, è stato osservato un aumento delle malformazioni nelle donne sottoposte a politerapia; tuttavia, non è stato chiarito fino a che punto ciò sia dovuto al trattamento e/o alla condizione preesistente.

L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Rischio correlato a brivaracetam

Vi è una quantità limitata di dati derivanti dall'utilizzo di brivaracetam in donne in gravidanza. Non ci sono dati sul trasferimento placentare negli esseri umani, ma nei ratti è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. Studi sull'animale non hanno rilevato alcun potenziale teratogeno di brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

Negli studi clinici brivaracetam è stato utilizzato come terapia aggiuntiva e, quando utilizzato con carbamazepina, ha indotto un aumento dose-dipendente nella concentrazione del suo metabolita attivo, carbamazepina-epossido (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati sufficienti per stabilire la rilevanza clinica di questo effetto in gravidanza.

Come misura precauzionale, brivaracetam non deve essere usato durante la gravidanza a meno che ciò non sia clinicamente necessario (ovvero, se il beneficio per la madre sia nettamente superiore al potenziale rischio per il feto).

Allattamento

Brivaracetam è escreto nel latte materno umano. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere brivaracetam, tenendo in considerazione il beneficio del medicinale per la madre. In caso di co-somministrazione di brivaracetam e carbamazepina, la quantità di carbamazepina-epossido escreta nel latte materno potrebbe aumentare. Non ci sono dati sufficienti per definirne il significato clinico.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di brivaracetam sulla fertilità nella specie umana. Nei ratti, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità con brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brivaracetam altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa di possibili differenze di sensibilità individuale, alcuni pazienti potrebbero manifestare sonnolenza, capogiro, e altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale (SNC). I pazienti devono essere avvertiti di non guidare un'auto o far funzionare altri macchinari potenzialmente pericolosi fino a quando non hanno familiarizzato con gli effetti di brivaracetam sulla loro capacità di svolgere queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (> 10%) con il trattamento con brivaracetam sono state: sonnolenza (14,3 %) e capogiro (11,0 %). Esse erano solitamente di intensità da lieve a moderata. Sonnolenza e affaticamento sono state riportate con una maggiore incidenza con l'aumentare della dose.

Il tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse è stato del 3,5 %, del 3,4 % e del 4,0 % per i pazienti randomizzati a brivaracetam, rispettivamente, alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die e del 1,7 % per i pazienti randomizzati al placebo. Le reazioni avverse che più frequentemente hanno determinato l'interruzione della terapia con brivaracetam sono state capogiro (0,8 %) e convulsione (0,8 %).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente, le reazioni avverse, che sono state identificate sulla base della revisione del database di sicurezza dei tre studi controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni e dall'esperienza post-marketing, sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Influenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità di tipo I
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione, ansia, insonnia, irritabilità
	Non comune	Ideazione suicidaria, disturbo psicotico aggressività, agitazione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro, sonnolenza
	Comune	Convulsione, vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito, stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento

⁽¹⁾ Reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La neutropenia è stata riportata nello 0,5 % (6/1 099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0 % (0/459) dei pazienti con placebo. Quattro di questi soggetti avevano una ridotta conta dei neutrofili al basale ed erano andati incontro ad un'ulteriore diminuzione della conta dei neutrofili dopo aver iniziato il trattamento con brivaracetam. Nessuno dei 6 casi di neutropenia era severo, aveva richiesto qualche specifico trattamento o aveva portato ad interruzione di brivaracetam e nessuno aveva avuto infezioni associate.

L'ideazione suicidaria è stata riportata nello 0,3 % (3/1 099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0,7 % (3/459) con placebo. Negli studi clinici a breve termine di brivaracetam in pazienti con epilessia, non ci sono stati casi di suicidio portato a termine né di tentato suicidio; tuttavia entrambi sono stati riportati in studi di estensione in aperto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni indicative di ipersensibilità immediata (di tipo I) sono state riportate durante lo sviluppo clinico in un piccolo numero di pazienti trattati con brivaracetam (9/3 022).

Le reazioni avverse con la somministrazione endovenosa apparivano generalmente simili a quelle osservate con la somministrazione orale. La somministrazione endovenosa era associata a dolore in sede di infusione nel 2,8 % dei pazienti.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di brivaracetam osservato nei bambini a partire da 1 mese di età è risultato coerente con quello osservato negli adulti. Negli studi in aperto, non controllati, a lungo termine, l'ideazione suicidaria è stata riportata nel 4,7% dei pazienti pediatrici (valutata dai 6 anni in poi, più comune negli adolescenti) rispetto al 2,4% degli adulti e i disturbi del comportamento sono stati riportati nel 24,8% dei pazienti pediatrici rispetto al 15,1% degli adulti. La maggior parte degli eventi era di intensità lieve o moderata, non grave e non ha portato all'interruzione del medicinale sperimentale. Un'ulteriore reazione avversa riportata nei bambini è stata l'iperattività psicomotoria (4,7%).

Non è stato identificato alcun quadro specifico di evento avverso (AE) nei bambini da 1 mese a meno di 4 anni di età rispetto ai gruppi di età pediatrica maggiore. Non sono state identificate informazioni significative in materia di sicurezza indicanti una incidenza crescente di un particolare AE in questo gruppo di età. Poiché i dati disponibili in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati, brivaracetam non è indicato in questa fascia di età. I dati clinici disponibili nei neonati sono limitati.

Anziani

Dei 130 soggetti anziani arruolati nel programma di sviluppo di fase 2/3 di brivaracetam (44 con epilessia), 100 avevano 65-74 anni e 30 avevano 75-84 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Vi è una limitata esperienza clinica con il sovradosaggio con brivaracetam negli esseri umani. Sonnolenza e capogiro sono stati riportati in un soggetto sano trattato con una singola dose di 1-400 mg di brivaracetam.

Nell'esperienza post-marketing, le seguenti reazioni avverse sono state segnalate a seguito di sovradosaggio di brivaracetam: nausea, vertigini, disturbo dell'equilibrio, ansia, affaticamento, irritabilità, aggressività, insonnia, depressione e ideazione suicidaria. In generale, le reazioni avverse associate al sovradosaggio di brivaracetam sono state coerenti con le reazioni avverse note.

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con brivaracetam. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto. Dal momento che meno del 10 % di brivaracetam è escreto nelle urine, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance di brivaracetam (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX23.

Meccanismo d'azione

Brivaracetam mostra un'affinità elevata e selettiva per la proteina 2° della vescicola sinaptica (SV2A), una glicoproteina transmembrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine. Sebbene l'esatto ruolo di questa proteina rimanga da chiarire, si è dimostrato che modula l'esocitosi dei neurotrasmettitori. Si ritiene che il legame con SV2A sia il meccanismo principale alla base dell'attività anticonvulsivante di brivaracetam.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di brivaracetam per la terapia aggiuntiva delle crisi a esordio parziale (POS) è stata stabilita in 3 studi clinici multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni. La dose giornaliera di brivaracetam variava da 5 mg/die a 200 mg/die nell'ambito di questi studi. Tutti gli studi avevano un periodo basale di 8 settimane, seguito da un periodo di trattamento di 12 settimane senza titolazione della dose. 1 558 pazienti hanno ricevuto il medicinale sperimentale, 1 099 dei quali hanno ricevuto brivaracetam. I criteri di arruolamento dello studio prevedevano che i pazienti avessero POS non controllate nonostante il trattamento con 1 o 2 FAE concomitanti. Si richiedeva che i pazienti avessero avuto almeno 8 POS durante il periodo basale. Gli endpoint primari negli studi di fase 3 erano la riduzione percentuale della frequenza di POS rispetto al placebo e il tasso di risposta del 50 %, basato sulla riduzione del 50 % della frequenza di POS rispetto al basale.

I FAE più comunemente assunti al momento dell'ingresso nello studio erano: carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoina (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). La frequenza mediana delle crisi al basale in tutti e 3 gli studi era di 9 crisi in 28 giorni. I pazienti avevano una durata media di epilessia di circa 23 anni. I risultati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 2. Nel complesso, brivaracetam era efficace per il trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio parziale in pazienti di età uguale o superiore ai 16 anni tra i 50 mg/die e i 200 mg/die.

Tabella 2: Principali risultati di efficacia per la frequenza delle crisi ad esordio parziale in 28 giorni

Studio	Placebo	Brivaracetam		
		* Statisticamente significativo (p-value)		
		50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die
Studio N01253 ⁽¹⁾				
	n =96	n =101		
Tasso di risposta del 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studio N01252 ⁽¹⁾				
	n =100	n =99	n =100	
Tasso di risposta del 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studio N01358				
	n =259		n =252	n =249
Tasso di risposta del 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale sperimentale

* Statisticamente significativo

~ Dose non studiata

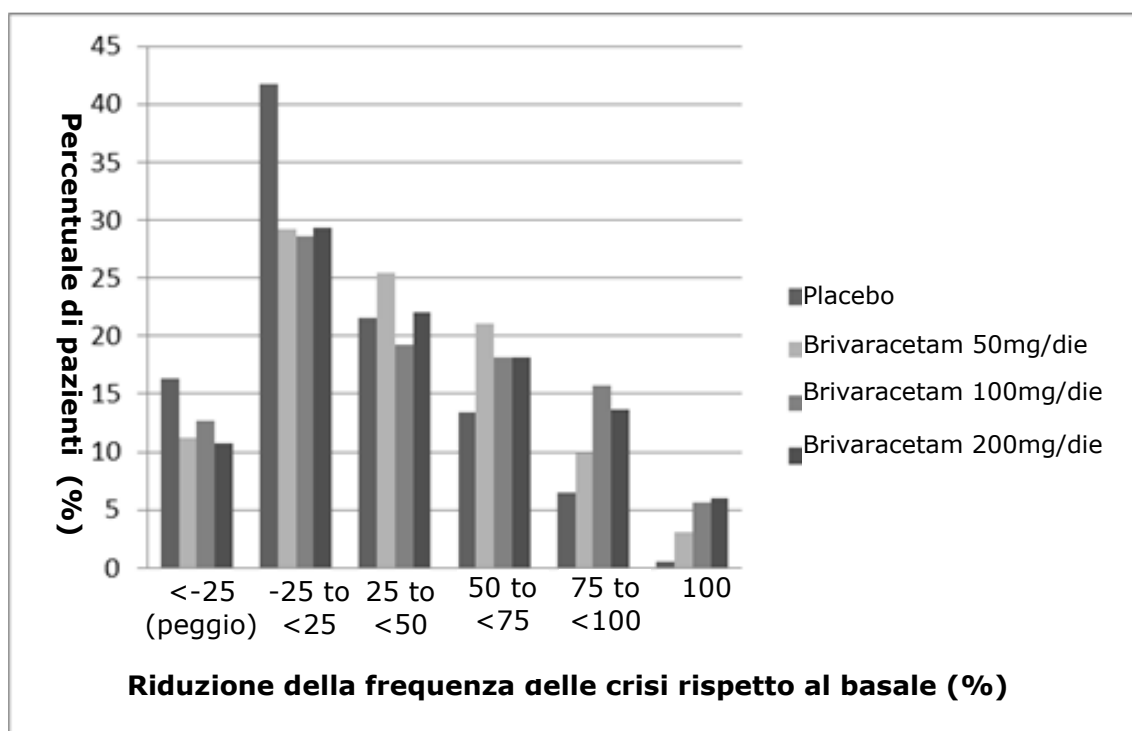
⁽¹⁾ Approssimativamente il 20 % dei pazienti era in trattamento concomitante con levetiracetam.

⁽²⁾ L'endpoint primario per N01252 non ha raggiunto la significatività statistica in base alla procedura di test sequenziale. La dose di 100 mg/die era nominalmente significativa.

Negli studi clinici, si è ottenuta una riduzione della frequenza delle crisi rispetto al placebo più alta con la dose di 100 mg/die rispetto alla dose di 50 mg/die. A parte aumenti dose-dipendenti nelle incidenze di sonnolenza ed affaticamento, brivaracetam alla dose di 50 mg/die e 100 mg/die aveva un profilo di sicurezza simile, anche per quanto riguarda gli eventi avversi SNC-correlati e l'uso a lungo termine.

La figura 1 mostra la percentuale di pazienti (esclusi i pazienti in trattamento concomitante con levetiracetam) per categoria di riduzione della frequenza di POS rispetto al basale per 28 giorni, in tutti e 3 gli studi. I pazienti con un aumento superiore al 25 % di POS sono mostrati a sinistra come "peggiorati". I pazienti con un miglioramento in termini di riduzione percentuale nella frequenza di POS rispetto al basale sono mostrati nelle 4 categorie più a destra. Le percentuali di pazienti con una riduzione di almeno il 50 % nella frequenza delle crisi sono state del 20,3 %, del 34,2 %, del 39,5 % e del 37,8 %, rispettivamente per placebo, 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die.

Figura 1: Percentuale di pazienti per categoria di risposta alle crisi, per brivaracetam e placebo, nel corso di 12 settimane in tutti e tre gli studi clinici registrativi in doppio cieco



In un'analisi aggregata dei tre studi clinici registrativi, non è stata osservata alcuna differenza di efficacia (misurata come tasso di risposta del 50 %) entro il range di dosaggio da 50 mg/die a 200 mg/die, quando brivaracetam è dato in combinazione con FAE induttori o non induttori. Negli studi clinici il 2,5 % (4/161), il 5,1 % (17/332) e il 4,0 % (10/249) dei pazienti trattati con brivaracetam, rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, è risultato libero da crisi durante il periodo di trattamento di 12 settimane, rispetto allo 0,5 % (2/418) col placebo.

Un miglioramento della riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi in 28 giorni è stato osservato in pazienti con crisi di tipo IC (crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie) al basale, trattati con brivaracetam (nel 66,6 % (n=62), nel 61,2 % (n=100) e nell'82,1 % (n=75) dei pazienti trattati con brivaracetam rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, rispetto al 33,3 % (n=115) col placebo).

L'efficacia di brivaracetam in monoterapia non è stata dimostrata. Brivaracetam non è raccomandato per l'uso in monoterapia.

Trattamento con levetiracetam

In due studi clinici randomizzati di fase 3 controllati verso placebo, levetiracetam è stato somministrato come FAE concomitante in circa il 20 % dei pazienti. Sebbene il numero di soggetti sia limitato, non vi è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti trattati contemporaneamente con levetiracetam, il che può indicare competizione al sito di legame SV2A. Non sono stati riscontrati ulteriori problemi sulla sicurezza o sulla tollerabilità.

In un terzo studio, un'analisi pre-specificata ha dimostrato efficacia rispetto al placebo per 100 mg/die e 200 mg/die nei pazienti con precedente esposizione a levetiracetam. L'efficacia più bassa osservata in questi pazienti rispetto ai pazienti levetiracetam-naïve era probabilmente dovuta al più elevato numero di FAE utilizzati in precedenza e alla più alta frequenza di crisi al basale.

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

I tre studi clinici registrativi in doppio-cieco controllati verso placebo comprendevano 38 pazienti anziani tra i 65 e gli 80 anni. Sebbene i dati siano limitati, l'efficacia è risultata paragonabile a quella riscontrata nei soggetti più giovani.

Studi di estensione in aperto

Considerati tutti gli studi, l'81,7 % dei pazienti che hanno completato gli studi randomizzati sono stati arruolati negli studi di estensione in aperto a lungo termine. Dall'entrata negli studi randomizzati, il 5,3 % dei soggetti esposti a brivaracetam per 6 mesi (n = 1 500) era libero da crisi, rispetto al 4,6 % ed al 3,7 % dei soggetti esposti, rispettivamente, per 12 mesi (n = 1 188) e per 24 mesi (n = 847).

Tuttavia, dal momento che un'elevata percentuale di soggetti (26 %) ha interrotto lo studio in aperto per mancanza di efficacia, potrebbe essersi verificato un bias di selezione, poiché i soggetti che sono rimasti nello studio hanno risposto meglio di quelli che ne sono usciti prematuramente.

Nei pazienti che sono stati seguiti negli studi di estensione in aperto per un periodo massimo di 8 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli studi clinici a breve termine controllati verso placebo.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, le crisi ad esordio parziale presentano una fisiopatologia simile a quanto osservato negli adolescenti e negli adulti. L'esperienza con i farmaci antiepilettici suggerisce che i risultati degli studi di efficacia eseguiti negli adulti possono essere applicati ai bambini fino a 2 anni di età, a condizione che vengano stabiliti adeguamenti della dose pediatrica e che sia stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafi 5.2 e 4.8). Le dosi nei pazienti di età superiore a 2 anni sono state definite secondo adeguamenti della dose basati sul peso che sono risultati in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche simili a quelle osservate negli adulti che assumono dosi efficaci (paragrafo 5.2).

Uno studio in aperto sulla sicurezza a lungo termine non controllato ha incluso bambini (da 1 mese a meno di 16 anni di età) che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2), bambini che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio e.v. (per via endovenosa) sulla sicurezza e bambini direttamente arruolati nello studio di sicurezza. I bambini che sono stati arruolati direttamente hanno ricevuto una dose iniziale di brivaracetam pari a 1 mg/kg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata incrementata fino a 5 mg/kg/die raddoppiando la dose a intervalli settimanali. Nessun bambino ha ricevuto una dose superiore a 200 mg/die. Per i bambini con peso pari o superiore a 50 kg, la dose iniziale di brivaracetam era 50 mg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata aumentata fino a un massimo di 200 mg/die con incrementi settimanali di 50 mg/die.

Dagli studi aggregati in aperto sulla sicurezza e di farmacocinetica nella terapia aggiuntiva, 186 bambini con POS nell'intervallo di età da 1 mese a meno di 16 anni hanno ricevuto brivaracetam e di questi 149 sono stati trattati per ≥ 3 mesi, 138 per ≥ 6 mesi, 123 per ≥ 12 mesi, 107 per ≥ 24 mesi e 90 per ≥ 36 mesi.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con brivaracetam in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per epilessia con crisi ad esordio parziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Brivaracetam compresse rivestite con film, soluzione orale e soluzione iniettabile per via endovenosa mostra la stessa AUC, mentre la concentrazione plasmatica massima è leggermente più alta dopo somministrazione endovenosa. Brivaracetam mostra una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente, con bassa variabilità intra- ed inter-individuale, e presenta completo assorbimento, legame con le proteine molto basso, escrezione renale in seguito ad ampia biotrasformazione e metaboliti farmacologicamente inattivi.

Assorbimento

Brivaracetam è rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale e la sua biodisponibilità assoluta è all'incirca del 100 %. La mediana del t_{max} per le compresse assunte senza cibo è di 1 ora (il range del t_{max} è da 0,25 a 3 ore).

La co-somministrazione con un pasto ricco di grassi rallentava il tasso di assorbimento (mediana del t_{max} pari a 3 ore) e determinava una riduzione della concentrazione plasmatica massima (del 37 % più bassa) di brivaracetam, mentre l'entità dell'assorbimento rimaneva invariata.

Distribuzione

Brivaracetam si lega debolmente (≤ 20 %) alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di 0,5 L/kg, valore vicino a quello dell'acqua corporea totale.

Grazie alla sua lipofilità (Log P), brivaracetam ha elevata permeabilità attraverso la membrana cellulare.

Biotrasformazione

Brivaracetam viene principalmente metabolizzato per idrolisi del gruppo ammidico a formare il corrispondente acido carbossilico (per circa il 60 % dell'eliminazione), e secondariamente per idrossilazione della catena laterale propilica (per circa il 30 % dell'eliminazione). L'idrolisi del gruppo ammidico che porta al metabolita acido carbossilico (34 % della dose nelle urine) è supportata dall'amidasi epatica ed extra-epatica. *In vitro*, l'idrossilazione di brivaracetam è mediata principalmente da CYP2C19. Entrambi i metaboliti sono ulteriormente metabolizzati a formare un acido idrossilato comune, formato prevalentemente per idrossilazione della catena laterale propilica sul metabolita acido carbossilico (principalmente da CYP2C9). *In vivo*, in soggetti umani con mutazioni inattivanti di CYP2C19, la produzione del metabolita idrossilato è ridotta di 10 volte, mentre brivaracetam stesso è aumentato del 22 % o del 42 % nei soggetti con uno o entrambi gli alleli mutati. I tre metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

Eliminazione

Brivaracetam viene eliminato principalmente per via metabolica e attraverso l'escrezione nelle urine. Più del 95 % della dose, compresi i metaboliti, viene escreta nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Meno dell'1 % della dose viene escreta nelle feci e meno del 10 % di brivaracetam viene escreto immodificato nelle urine. L'emivita plasmatica terminale ($t_{1/2}$) è di circa 9 ore. La clearance plasmatica totale nei pazienti è stata stimata a 3,6 L/h.

Linearità

La farmacocinetica è proporzionale alla dose da 10 fino ad almeno 600 mg.

Interazioni con medicinali

Brivaracetam viene eliminato attraverso diverse vie che includono escrezione renale, idrolisi non CYP-mediata e ossidazioni CYP-mediate. *In vitro*, brivaracetam non è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) umana, né delle proteine della resistenza multifarmaco (MRP) 1 e 2, e probabilmente neanche del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3. Analisi *in vitro* hanno mostrato che la trasformazione di brivaracetam non dovrebbe essere significativamente influenzata da inibitori dei CYP (es. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

In vitro brivaracetam non è risultato essere un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 o dei trasportatori P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1,

OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1, a concentrazioni clinicamente rilevanti. In vitro brivaracetam non induceva CYP1A2.

Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)

In uno studio in soggetti anziani (da 65 a 79 anni; con clearance della creatinina da 53 a 98 mL/min/1,73 m²) ai quali venivano somministrati 400 mg/die di brivaracetam, divisi in due somministrazioni, l'emivita plasmatica di brivaracetam era di 7,9 ore e di 9,3 ore, rispettivamente, nel gruppo da 65 a 75 anni e in quello oltre i 75 anni. La clearance plasmatica di brivaracetam allo stato stazionario era simile (0,76 mL/min/kg) a quella di soggetti giovani sani di sesso maschile (0,83 mL/min/kg) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Uno studio condotto in soggetti con compromissione renale severa (con clearance della creatinina <30 mL/min/1,73 m² e che non necessitavano di dialisi), ha rivelato che l'AUC plasmatica di brivaracetam era moderatamente aumentata (+21 %) rispetto ai controlli sani, mentre l'AUC dei metaboliti acido, idrossi e idrossiacido era aumentata, rispettivamente, di 3, 4, e 21 volte. La clearance renale di questi metaboliti non attivi era ridotta di 10 volte. Il metabolita idrossiacido non ha evidenziato alcun problema di sicurezza negli studi preclinici. Brivaracetam non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Uno studio di farmacocinetica in soggetti con cirrosi epatica (classi Child-Pugh A, B, e C) ha mostrato incrementi simili nell'esposizione a brivaracetam indipendentemente dalla gravità della malattia (50 %, 57 % e 59 %), rispetto ai controlli sani. (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

Una diminuzione del 40 % della concentrazione plasmatica allo stato stazionario è stata stimata in un range di peso corporeo da 46 kg a 115 kg. Tuttavia, non si ritiene che questa sia una differenza clinicamente rilevante.

Sesso

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di brivaracetam dovute al sesso.

Razza

La farmacocinetica di brivaracetam non era significativamente influenzata dalla razza (caucasica, asiatica) in un modello farmacocinetico di popolazione da pazienti con epilessia. Il numero di pazienti di altre etnie era limitato.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

EC 50 (concentrazione plasmatica di brivaracetam corrispondente al 50 % dell'effetto massimo) è stato stimato essere pari a 0,57 mg/L. Questa concentrazione plasmatica è leggermente al di sopra dell'esposizione mediana ottenuta dopo dosi di brivaracetam di 50 mg/die. Un'ulteriore riduzione della frequenza delle crisi viene ottenuta aumentando la dose a 100 mg/die e raggiunge un plateau a 200 mg/die.

Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica con la soluzione orale di brivaracetam, con un periodo di valutazione di 3 settimane con una titolazione settimanale fissa a 3 fasi, sono stati valutati 99 soggetti di età da 1 mese a <16 anni. Brivaracetam è stato somministrato a dosi settimanali crescenti di circa 1 mg/kg/die, 2 mg/kg/die e 4 mg/kg/die. Tutte le dosi sono state aggiustate in base al peso corporeo e non hanno superato il limite massimo di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Alla fine del periodo di valutazione, i soggetti potevano essere idonei ad accedere ad uno studio di follow-up a lungo termine

continuando ad assumere l'ultima dose ricevuta (vedere paragrafo 4.8). Le concentrazioni plasmatiche si sono dimostrate essere proporzionali alla dose in tutti i gruppi di età. Il modello farmacocinetico di popolazione è stato eseguito sulla base di un numero ridotto di campionamenti per la rilevazione della concentrazione plasmatica effettuati nello studio di farmacocinetica di 3 settimane e nello studio di follow-up a lungo termine in corso. Nell'analisi sono stati inclusi 232 pazienti pediatrici con epilessia, di età compresa tra 2 mesi e 17 anni. L'analisi ha indicato che le dosi di 5,0 (peso corporeo 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/die (peso corporeo 20-50 kg) forniscono la stessa concentrazione plasmatica media allo stato stazionario che si ha in adulti trattati con 200 mg/die. La clearance plasmatica stimata era 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h rispettivamente per bambini di peso pari a 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. In confronto, nei pazienti adulti (peso corporeo di 70 kg) è stata stimata una clearance plasmatica di 3,58 l/h.

Attualmente non sono disponibili dati clinici nei neonati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di *safety pharmacology*, gli effetti predominanti erano SNC-correlati (principalmente, depressione transitoria del SNC e diminuzione dell'attività locomotoria spontanea) visti a multipli (di più di 50 volte) della dose farmacologicamente attiva di brivaracetam, 2 mg/kg. Le funzioni di apprendimento e memoria non erano influenzate.

Risultati non osservati negli studi clinici, ma visti in studi di tossicologia a dosi ripetute sul cane ad esposizioni plasmatiche simili all'AUC plasmatica clinica, riguardavano effetti epatotossici (principalmente porfiria). Tuttavia, dati tossicologici raccolti su brivaracetam e su un composto strutturalmente correlato, indicano che i cambiamenti del fegato del cane si sono sviluppati attraverso meccanismi non pertinenti per gli esseri umani. Nessuna alterazione del fegato è stata vista in ratti e scimmie in seguito a somministrazione cronica di brivaracetam a 5 e 42 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC. Nelle scimmie, segni a carico del SNC (perdita di vitalità, perdita di equilibrio, movimenti goffi) si sono verificati a una concentrazione pari a 64 volte la C_{max} clinica), divenendo meno evidenti nel corso del tempo.

Studi di genotossicità non hanno rilevato alcuna attività mutagenica o clastogenica. Studi di cancerogenicità non hanno evidenziato alcun potenziale oncogenico nei ratti, mentre si ritiene che le aumentate incidenze di tumori epatocellulari in topi maschi siano dovute ad un meccanismo d'azione non genotossico legato all'induzione fenobarbitone-simile degli enzimi del fegato, che è un noto fenomeno specifico dei roditori.

Brivaracetam non influenzava la fertilità maschile o femminile e non ha dimostrato alcun potenziale teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Si è osservata embriotossicità nei conigli ad una dose di brivaracetam tossica per la madre con un livello di esposizione pari ad 8 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata. Nei ratti, è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta e viene escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento con concentrazioni simili ai livelli plasmatici materni.

Brivaracetam non ha mostrato alcun potenziale di dipendenza nei ratti.

Studi su animali giovani

Nei ratti giovani, livelli di esposizione a brivaracetam da 6 a 15 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata, inducevano effetti avversi sullo sviluppo (ad esempio mortalità, segni clinici, riduzione del peso corporeo e peso del cervello inferiore). Non ci sono stati effetti avversi sulla funzionalità del SNC, né all'esame neuropatologico ed istopatologico del cervello. Nei cani giovani, i cambiamenti indotti da brivaracetam ad un livello di esposizione pari 6 volte l'AUC clinica, sono stati simili a quelli osservati negli animali adulti. Non ci sono stati effetti avversi in nessuno degli endpoint standard di sviluppo o maturazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato (triidrato)
Acido acetico glaciale (per la regolazione del pH)
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo la diluizione, la soluzione iniettabile/per infusione di brivaracetam è risultata essere fisicamente compatibile e chimicamente stabile quando mescolata con i diluenti elencati nel paragrafo 6.6 per 24 ore e conservata in sacche di PVC o poliolefina a temperatura fino a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione durante l'uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro (tipo I) di capacità nominale di 6 mL, con tappi di gomma siliconata bromobutilica e sigillati con un cappuccio a strappo di alluminio/polipropilene. Ciascun flaconcino monouso contiene un volume estraibile di non meno di 5 mL di soluzione iniettabile/per infusione.

Ciascuna confezione contiene 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto medicinale è destinato ad essere utilizzato una sola volta; qualsiasi soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Il prodotto non deve essere utilizzato, in presenza di particolato o alterazioni del colore.

La soluzione iniettabile/per infusione di brivaracetam è fisicamente compatibile e chimicamente stabile quando mescolata con i seguenti diluenti

Diluenti

- Soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg /mL (0,9 %)
- Soluzione per iniezione di glucosio 50 mg /mL (5 %)
- Soluzione per iniezione di Ringer lattato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 Gennaio 2016
Data del rinnovo più recente: 09 Ottobre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo. *(Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film)*

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/002 56 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/003 100 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/023 14 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

nubriveo 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/004 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE INTERMEDIO CONTENUTO NELLA CONFEZIONE MULTIPLA (3 CONFEZIONI DA 56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM) (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 10 mg compresse
brivaracetam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Giorni di calendario: Lun., Mar., Mer., Gio., Ven., Sab., Dom.

(non per le confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compressa rivestita con film)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/005 14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/006 56 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/007 100 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/024 14 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/008 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ASTUCCIO DI CARTONE INTERMEDIO CONTENUTO NELLA CONFEZIONE
MULTIPLA (3 CONFEZIONI DA 56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM) (SENZA BLUE
BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 25 mg compresse
brivaracetam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Giorni di calendario: Lun., Mar., Mer., Gio., Ven., Sab., Dom.

(non per le confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compressa rivestita con film)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/009 14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/010 56 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/011 100 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/025 14 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

nubriveo 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film
Brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/012 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ASTUCCIO DI CARTONE INTERMEDIO CONTENUTO NELLA CONFEZIONE
MULTIPLA (3 CONFEZIONI DA 56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM)
(SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 50 mg compresse
brivaracetam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. ALTRO

Giorni di calendario: Lun., Mar., Mer., Gio., Ven., Sab., Dom.

(non per le confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compressa rivestita con film)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/013 14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/014 56 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/015 100 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/026 14 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

nubriveo 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/016 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ASTUCCIO DI CARTONE INTERMEDIO CONTENUTO NELLA CONFEZIONE
MULTIPLA (3 CONFEZIONI DA 56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM)
(SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 75 mg compresse
brivaracetam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. ALTRO

Giorni di calendario: Lun., Mar., Mer., Gio., Ven., Sab., Dom.

(non per le confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compressa rivestita con film)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/017 14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/018 56 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/019 100 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/1073/027 14 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

nubriveo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/020 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE INTERMEDIO CONTENUTO NELLA CONFEZIONE MULTIPLA (3 CONFEZIONI DA 56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM) (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lattosio anidro.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo (*Non riportato sugli astucci da 14 compresse rivestite con film*)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 100 mg compresse
brivaracetam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. ALTRO

Giorni di calendario: Lun., Mar., Mer., Gio., Ven., Sab., Dom.

(non per le confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compressa rivestita con film)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E PRIMARIO
ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO / FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 10 mg/mL soluzione orale
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione orale contiene 10 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo liquido (E420), propilene glicole (E1520) e metile paraidrossibenzoato (E218).
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo. *(Solo per l'astuccio di cartone esterno).*

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale 300 mL
Nell'astuccio di cartone sono incluse due siringhe per somministrazione orale (da 5 mL e da 10 mL) con 2 adattatori. Verificare con il medico quale si deve utilizzare.
Siringhe da 10 mL, e da 5 mL *(come simboli – colorati - solo per l'astuccio di cartone esterno)*

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo la prima apertura del flacone, utilizzare entro 8 mesi.
Data di apertura *(Solo per l'astuccio di cartone esterno)*

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60 (*Indirizzo solo per l'astuccio di cartone esterno*).

B-1070 Bruxelles

Belgio (*nome e indirizzo solo per l'astuccio di cartone esterno, logo su astuccio di cartone ed etichetta*)

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/021

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

nubriveo 10 mg/ml (*Solo per l'astuccio di cartone esterno*)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. (*Solo per l'astuccio di cartone esterno*)

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

(*Solo per l'astuccio di cartone esterno*)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 10 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione
brivaracetam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione iniettabile/per infusione contiene 10 mg di brivaracetam.
Un flaconcino da 5 mL contiene 50 mg di brivaracetam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

50 mg/5 mL
10 flaconcini soluzione iniettabile/per infusione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1073/022

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nubriveo 10 mg/mL iniezione/infusione
brivaracetam
E.V.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg/5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film
Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film
Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film
Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film
Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film
brivaracetam

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Nubriveo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nubriveo
3. Come prendere Nubriveo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nubriveo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Nubriveo e a cosa serve

Che cos'è Nubriveo

Nubriveo contiene il principio attivo brivaracetam. Esso appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "antiepilettici". Questi medicinali sono utilizzati per trattare l'epilessia.

A cosa serve Nubriveo

- Nubriveo è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età.
- È usato per trattare un tipo di epilessia caratterizzato da crisi epilettiche parziali con o senza una generalizzazione secondaria.
- Le crisi epilettiche parziali sono attacchi epilettici che iniziano colpendo solo un lato del cervello. Queste crisi parziali possono diffondersi ed estendersi a più ampie aree di entrambi i lati del cervello - questa è chiamata "generalizzazione secondaria".
- Questo medicinale le è stato dato per ridurre il numero di attacchi (crisi epilettiche) che ha.
- Nubriveo viene utilizzato insieme ad altri medicinali per l'epilessia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nubriveo

Non prenda Nubriveo se:

- è allergico a brivaracetam, ad altri composti chimici simili come levetiracetam e piracetam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nubriveo.
- In passato, dopo l'assunzione di Nubriveo ha manifestato eruzione cutanea grave o esfoliazione della pelle, vesciche e/o ulcere in bocca.
In associazione al trattamento con Nubriveo, sono state segnalate reazioni cutanee gravi, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson. Interrompa l'uso di Nubriveo e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee descritti nella sezione 4.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nubriveo se:

- Ha pensieri di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di persone in trattamento con medicinali antiepilettici, come Nubriveo, ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Se ha uno di questi pensieri in qualsiasi momento, contatti immediatamente il medico.
- Ha problemi al fegato; il medico potrebbe dover aggiustare la sua dose.

Bambini

Nubriveo non è raccomandato per l'uso in bambini con meno di 2 anni di età.

Altri medicinali e Nubriveo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali - questo perché il medico potrebbe dover aggiustare la sua dose di Nubriveo:

- Rifampicina, un medicinale usato per trattare infezioni batteriche.
- L'erba di San Giovanni (anche nota come *Hypericum perforatum*), un medicinale di origine vegetale usato per trattare depressione e ansia, nonché altre condizioni.

Nubriveo con alcol

- L'uso contemporaneo di questo medicinale con l'alcol non è raccomandato.
- Se beve alcolici mentre prende Nubriveo gli effetti negativi dell'alcol possono essere aumentati.

Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono valutare con il medico l'uso di misure contraccettive.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è raccomandato prendere Nubriveo se è in corso una gravidanza, dal momento che gli effetti di Nubriveo sulla gravidanza e sul nascituro non sono noti. Non è raccomandato allattare il suo bambino con latte materno mentre prende Nubriveo, dal momento che Nubriveo passa nel latte materno.

Non interrompa il trattamento senza prima parlarne col medico. Interrompere il trattamento potrebbe determinare un aumento delle sue crisi epilettiche e fare del male al suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

- Può avvertire sonnolenza, capogiro o stanchezza mentre prende Nubriveo.
- È più probabile che questi effetti si verifichino all'inizio del trattamento o dopo un aumento del dosaggio.
- Non guidi veicoli, biciclette o usi strumenti o macchinari finché non sa che effetti ha il medicinale su di lei.

Nubriveo contiene lattosio e sodio

Nubriveo compresse rivestite con film contiene:

- lattosio (un tipo di zucchero) - Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.
- sodio - Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Nubriveo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Altre forme di questo medicinale possono essere più adatte per alcuni pazienti, come i bambini (se non riescono ad inghiottire le compresse intere, per esempio); si rivolga al medico o al farmacista.

Prenderà Nubriveo insieme ad altri medicinali per l'epilessia.

Quanto prenderne

Il medico stabilirà la dose giornaliera adatta a lei. Prenda la dose giornaliera suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti

- La dose raccomandata è tra 25 mg e 100 mg da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta a lei.

Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg

- La dose raccomandata è tra 0,5 mg e 2 mg per ogni kg di peso corporeo, da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta a lei.

Bambini di peso compreso tra 10 kg e meno di 20 kg

- La dose raccomandata è tra 0,5 mg e 2,5 mg per ogni kg di peso corporeo, da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta al suo bambino.

Persone con problemi al fegato

Se ha problemi al fegato:

- Se è un adolescente o bambino di peso pari o superiore a 50 kg, o un adulto, la dose massima che dovrà assumere è 75 mg due volte al giorno.
- Se è un adolescente o bambino di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg, la dose massima che dovrà assumere è 1,5 mg per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno.
- Se è un bambino di peso compreso tra 10 kg e meno di 20 kg, la dose massima che il suo bambino dovrà assumere è 2 mg per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno.

Come prendere Nubriveo compresse

- Inghiottire la compressa intera con un bicchiere di liquido.
- Il medicinale può essere preso con o senza cibo.

Per quanto tempo prendere Nubriveo

Nubriveo è un trattamento a lungo termine - continui a prendere Nubriveo finché il medico non le dice di smettere.

Se prende più Nubriveo di quanto deve

Se ha preso più Nubriveo di quanto deve, si rivolga al medico. Potrebbe avvertire capogiro e sonnolenza. Potrebbe inoltre manifestare uno qualsiasi dei seguenti sintomi: sensazione di malessere, una sensazione di "giramento di testa", problemi a mantenere l'equilibrio, ansia, sensazione di grande stanchezza, irritabilità, aggressività, difficoltà a prendere sonno, depressione, pensieri o tentativi di farsi male o di uccidersi.

Se dimentica di prendere Nubriveo

- Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne ricorda.
- Prenda poi la dose successiva all'ora a cui la prende normalmente.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Se ha dei dubbi su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Nubrivo

- Non smetta di prendere questo medicinale a meno che non sia il medico a dirglielo. Questo perché l'interruzione del trattamento potrebbe aumentare il numero delle sue crisi.
- Se il medico le chiede di interrompere l'assunzione di questo medicinale, ridurrà la sua dose gradualmente. Questo aiuta a evitare che le sue crisi si ripresentino o peggiorino.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- sensazione di sonnolenza o capogiro

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- influenza
- sensazione di profonda stanchezza (affaticamento)
- convulsione, sensazione di 'giramento' (vertigine)
- nausea e vomito, stitichezza
- depressione, ansia, difficoltà nel dormire (insonnia), irritabilità
- infezioni del naso e della gola (come il "comune raffreddore"), tosse
- appetito ridotto

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100

- reazioni allergiche
- alterazioni nel modo di pensare e/o perdita del contatto con la realtà (disturbo psicotico), aggressività, eccitazione nervosa (agitazione)
- pensieri o tentativi di farsi del male o di uccidersi: informi subito il medico
- una riduzione nel numero dei globuli bianchi (chiamata 'neutropenia') – rilevata con le analisi del sangue

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- un'eruzione cutanea diffusa con vesciche ed esfoliazione della pelle, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson)

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- irrequietezza e iperattività (iperattività psicomotoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Annex 5.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nubrivo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nubriveo

Il principio attivo è brivaracetam.

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, o 100 mg di brivaracetam.

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, betadex, lattosio anidro, magnesio stearato.

Rivestimento

-10 mg compresse rivestite con film: alcol (poli)vinilico, titanio diossido (E171), macrogol (3350), talco.

-25 mg compresse rivestite con film: alcol (poli)vinilico, titanio diossido (E171), macrogol (3350), talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172).

-50 mg compresse rivestite con film: alcol (poli)vinilico, titanio diossido (E171), macrogol (3350), talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172).

-75 mg compresse rivestite con film: alcol (poli)vinilico, titanio diossido (E171), macrogol (3350), talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).

-100 mg compresse rivestite con film: alcol (poli)vinilico, titanio diossido (E171), macrogol (3350), talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Nubriveo e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Nubriveo 10 mg sono da bianche a biancastre, tonde, di 6,5 mm di diametro e con la scritta 'u 10' impressa su un lato.

Le compresse rivestite con film di Nubriveo 25 mg sono grigie, ovali, di 8,9 mm x 5,0 mm e con la scritta 'u 25' impressa su un lato.

Le compresse rivestite con film di Nubriveo 50 mg sono gialle, ovali, di 11,7 mm x 6,6 mm e con la scritta 'u 50' impressa su un lato.

Le compresse rivestite con film di Nubriveo 75 mg sono color porpora, ovali, di 13,0 mm x 7,3 mm e con la scritta 'u 75' impressa su un lato.

Le compresse rivestite con film di Nubriveo 100 mg sono grigio-verdi, ovali, di 14,5 mm x 8,1 mm e con la scritta 'u 100' impressa su un lato.

Le compresse di Nubriveo sono confezionate in blister forniti in scatole di cartone contenenti 14, 56, 14 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film o in confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film.

Tutte le confezioni sono disponibili in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

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

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

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

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

Ísland
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 (Suomija)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato { mese AAAA }.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nubriveo 10 mg/mL soluzione orale brivaracetam

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Nubriveo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nubriveo
3. Come prendere Nubriveo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nubriveo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Nubriveo e a cosa serve

Che cos'è Nubriveo

Nubriveo contiene il principio attivo brivaracetam. Esso appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "antiepilettici". Questi medicinali sono utilizzati per trattare l'epilessia.

A cosa serve Nubriveo

- Nubriveo è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età.
- È usato per trattare un tipo di epilessia caratterizzato da crisi epilettiche parziali con o senza una generalizzazione secondaria.
- Le crisi epilettiche parziali sono attacchi epilettici che iniziano colpendo solo un lato del cervello. Queste crisi parziali possono diffondersi ed estendersi a più ampie aree di entrambi i lati del cervello - questa è chiamata "generalizzazione secondaria".
- Questo medicinale le è stato dato per ridurre il numero di attacchi (crisi epilettiche) che ha. Nubriveo viene utilizzato insieme ad altri medicinali per l'epilessia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nubriveo

Non prenda Nubriveo se:

- è allergico a brivaracetam, ad altri composti chimici simili come levetiracetam e piracetam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nubriveo.
- In passato, dopo l'assunzione di Nubriveo ha manifestato eruzione cutanea grave o esfoliazione della pelle, vesciche e/o ulcere in bocca.
In associazione al trattamento con Nubriveo, sono state segnalate reazioni cutanee gravi, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson. Interrompa l'uso di Nubriveo e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee descritti nella sezione 4.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nubriveo se:

- Ha pensieri di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di persone in trattamento con medicinali antiepilettici, come Nubriveo, ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Se ha uno di questi pensieri in qualsiasi momento, contatti immediatamente il medico.
- Ha problemi al fegato; il medico potrebbe dover aggiustare la sua dose.

Bambini

Nubriveo non è raccomandato per l'uso in bambini con meno di 2 anni di età.

Altri medicinali e Nubriveo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali; questo perché il medico potrebbe dover aggiustare la sua dose di Nubriveo:

- Rifampicina, un medicinale usato per trattare infezioni batteriche.
- L'erba di San Giovanni (anche nota come *Hypericum perforatum*), un medicinale di origine vegetale usato per trattare depressione e ansia, nonché altre condizioni.

Nubriveo con alcol

- L'uso contemporaneo di questo medicinale con l'alcol non è raccomandato.
- Se beve alcolici mentre prende Nubriveo gli effetti negativi dell'alcol possono essere aumentati.

Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono valutare con il medico l'uso di misure contraccettive.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è raccomandato prendere Nubriveo se è in corso una gravidanza, dal momento che gli effetti di Nubriveo sulla gravidanza e sul nascituro non sono noti. Non è raccomandato allattare il suo bambino con latte materno mentre prende Nubriveo, dal momento che Nubriveo passa nel latte materno.

Non interrompa il trattamento senza prima parlarne col medico. Interrompere il trattamento potrebbe determinare un aumento delle sue crisi epilettiche e può fare del male al suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

- Può avvertire sonnolenza, capogiro o stanchezza mentre prende Nubriveo.
- È più probabile che questi effetti si verifichino all'inizio del trattamento o dopo un aumento del dosaggio.
- Non guidi veicoli, biciclette o usi strumenti o macchinari finché non sa che effetti ha il medicinale su di lei.

Nubriveo soluzione orale contiene metile idrossiparabenzoato, sodio, sorbitolo e propilene glicole

- Metile paraidrossibenzoato (E218): questo può causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- Sodio: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.
- Sorbitolo (E420) (un tipo di zucchero): questo medicinale contiene 168 mg di sorbitolo per mL. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale.
- Propilene glicole (E1520): questo medicinale contiene un massimo di 5,5 mg di propilene glicole per mL.

3. Come prendere Nubriveo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenderà Nubriveo insieme ad altri medicinali per l'epilessia.

Quanto prenderne

Il medico stabilirà la dose giornaliera adatta a lei. Prenda la dose giornaliera suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti

- La dose raccomandata è tra 25 mg e 100 mg da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta a lei.

La tabella seguente riporta solo alcuni esempi delle dosi da prendere e della siringa da usare. Il medico stabilirà la dose adatta a lei e quale siringa usare, a seconda del suo peso.

Dose in mL da assumere due volte al giorno e siringa da usare – per adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti:

Peso	Dose in mL (corrispondente a 25 mg)	Dose in mL (corrispondente a 50 mg)	Dose in mL (corrispondente a 75 mg)	Dose in mL (corrispondente a 100 mg)
50 kg o superiore	2,5 mL	5 mL	7,5 mL	10 mL
		Usare la siringa da 5 mL (tacche blu)		Usare la siringa da 10 mL (tacche nere)

Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg

- La dose raccomandata è tra 0,5 mg e 2 mg per ogni kg di peso corporeo, da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta a lei.

La tabella seguente riporta solo alcuni esempi delle dosi da prendere e della siringa da usare. Il medico stabilirà la dose adatta a lei e quale siringa usare, a seconda del suo peso.

Dose in mL da assumere due volte al giorno e siringa da usare – per adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg:

Peso	Dose in mL (corrispondente a 0,5 mg/kg = 0,05 mL/kg)	Dose in mL (corrispondente a 1 mg/kg = 0,1 mL/kg)	Dose in mL (corrispondente a 1,5 mg/kg = 0,15 mL/kg)	Dose in mL (corrispondente a 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*
Usare la siringa da 5 mL (tacche blu)			Per un volume compreso tra 0,5 mL e 5 mL, usare la siringa per somministrazione orale da 5 mL (tacche blu) * Per un volume superiore a 5 mL e fino a 10 mL, usare la siringa per	

	somministrazione orale da 10 mL (tacche nere)
--	--

Bambini di peso compreso tra 10 kg e meno di 20 kg

- La dose raccomandata è tra 0,5 mg e 2,5 mg per ogni kg di peso corporeo, da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta al suo bambino.

La tabella seguente riporta solo alcuni esempi delle dosi da prendere e della siringa da usare. Il medico stabilirà la dose adatta al suo bambino e quale siringa usare, a seconda del suo peso.

Dose in mL da assumere due volte al giorno e siringa da usare – per bambini di peso compreso tra 10 kg e meno di 20 kg:

Peso	Dose in mL (corrispondente a 0,5 mg/kg = 0,05 mL/kg)	Dose in mL (corrispondente e a 1,25 mg/kg = 0,125 mL/kg)	Dose in mL (corrispondente a 1,5 mg/kg = 0,15 mL/kg)	Dose in mL (corrispondente a 2 mg/kg = 0,2 mL/kg)	Dose in mL (corrispondente a 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
		Usare la siringa da 5 mL (tacche blu)			

Persone con problemi al fegato

Se ha problemi al fegato:

- Se è un adolescente o bambino di peso pari o superiore a 50 kg, o un adulto, la dose massima che dovrà assumere è 75 mg due volte al giorno.
- Se è un adolescente o bambino di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg, la dose massima che dovrà assumere è 1,5 mg per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno.
- Se è un bambino di peso compreso tra 10 kg e meno di 20 kg, la dose massima che il suo bambino dovrà assumere è 2 mg per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno.

Come prendere Nubriveo soluzione orale

- Può prendere Nubriveo soluzione orale da solo o diluirlo in acqua o succo poco prima di ingerirlo.
- Il medicinale può essere preso con o senza cibo.

Istruzioni per l'uso per i pazienti o coloro che se ne prendono cura:

Nell'astuccio di cartone saranno fornite due siringhe per somministrazione orale. Verifichi con il medico quale deve usare.

- Per un volume compreso tra 0,5 mL e 5 mL, deve usare la siringa per somministrazione orale da 5 mL (tacche blu) fornita nell'astuccio di cartone per garantire una somministrazione accurata.
- Per un volume superiore a 5 mL e fino a 10 mL, deve usare la siringa per somministrazione orale da 10 mL (tacche nere) fornita nell'astuccio di cartone per garantire una somministrazione accurata.

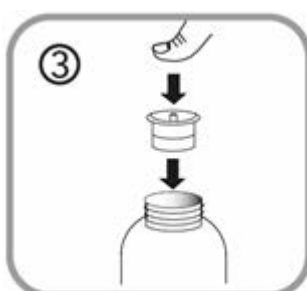
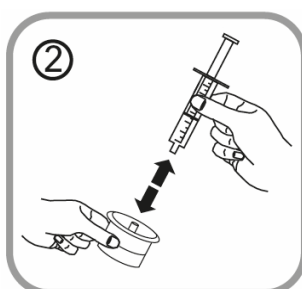
Siringa per somministrazione orale da 5 mL	Siringa per somministrazione orale da 10 mL	
La siringa per somministrazione orale da 5 mL presenta 2 tacche blu sovrapposte: con incrementi di 0,25 mL e con incrementi di 0,1 mL.	La siringa per somministrazione orale da 10 ml presenta tacche nere con incrementi di 0,25 mL.	

- Apra il flacone: prema il tappo e lo giri in senso antiorario (figura 1).



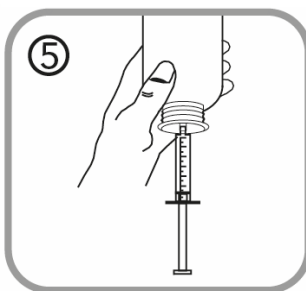
Segua questa procedura la prima volta che prende Nubriveo:

- Separi l'adattatore dalla siringa per somministrazione orale (figura 2).
- Inserisca l'adattatore nel collo del flacone (figura 3). Si assicuri che sia ben fissato. Non è necessario che rimuova l'adattatore dopo l'uso.



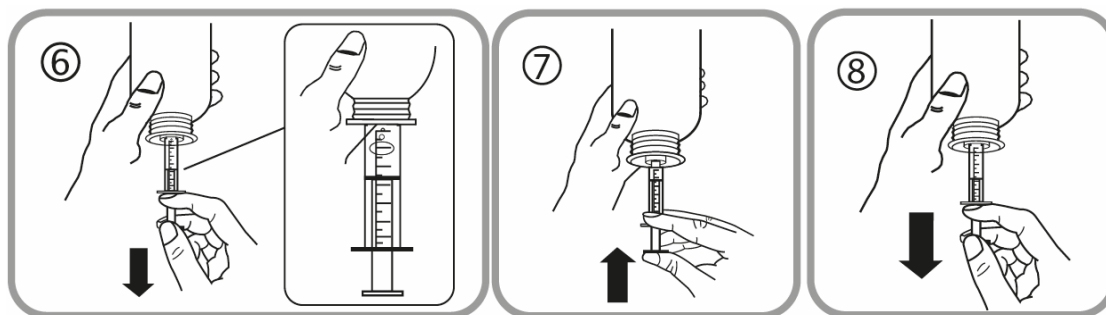
Segua questa procedura ogni volta che prende Nubriveo:

- Inserisca la siringa per somministrazione orale nell'apertura dell'adattatore (figura 4).
- Capovolga il flacone (figura 5).

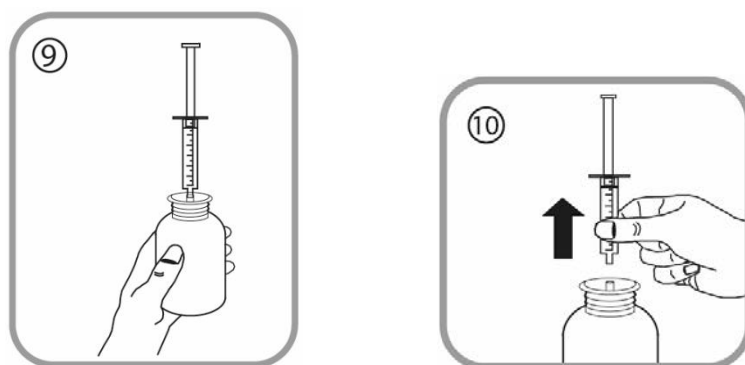


- Tenga a testa in giù il flacone con una mano e usi l'altra mano per riempire la siringa per somministrazione orale.

- Tiri lo stantuffo verso il basso per riempire la siringa per somministrazione orale con una piccola quantità di soluzione (figura 6).
- Poi spinga lo stantuffo verso l'alto per rimuovere ogni possibile bolla d'aria (figura 7).
- Tiri lo stantuffo verso il basso fino alla tacca dei millilitri (mL) sulla siringa per somministrazione orale corrispondente alla dose prescritta dal medico (figura 8). Lo stantuffo può risalire lungo il cilindro della siringa al primo dosaggio. Pertanto, si assicuri che lo stantuffo sia mantenuto in posizione fino a quando la siringa per somministrazione orale non viene scollegata dal flacone.

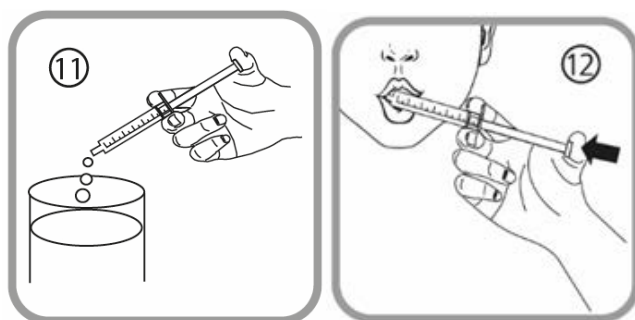


- Giri il flacone all'insù (figura 9).
- Tolga la siringa per somministrazione orale dall'adattatore (figura 10).

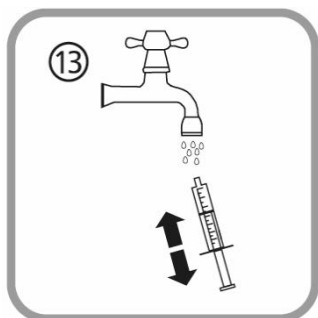


Ci sono due modalità che può scegliere per bere la medicina:

- svuoti il contenuto della siringa in acqua (o succo di frutta) premendo lo stantuffo fino in fondo alla siringa per somministrazione orale (figura 11); a questo punto dovrà bere tutto il liquido (ne aggiunga la quantità appena sufficiente per poterlo bere con facilità), **oppure**
- beva la soluzione direttamente dalla siringa per somministrazione orale senza liquido; beva l'intero contenuto della siringa (figura 12).



- Chiuda il flacone con il tappo a vite di plastica (non c'è bisogno che tolga l'adattatore).
- Per pulire la siringa per somministrazione orale, risciacqui solo con acqua fredda, muovendo più volte lo stantuffo su e giù per raccogliere ed espellere l'acqua, senza separare i due componenti della siringa (figura 13).



- Conservi il flacone, la siringa per somministrazione orale, e il foglio illustrativo nell'astuccio di cartone.

Per quanto tempo prendere Nubriveo

Nubriveo è un trattamento a lungo termine - continui a prendere Nubriveo finché il medico non le dice di smettere.

Se prende più Nubriveo di quanto deve

Se ha preso più Nubriveo di quanto deve, si rivolga al medico. Potrebbe avvertire capogiro e sonnolenza. Potrebbe inoltre manifestare uno qualsiasi dei seguenti sintomi: sensazione di malessere, una sensazione di "giramento di testa", problemi a mantenere l'equilibrio, ansia, sensazione di grande stanchezza, irritabilità, aggressività, difficoltà a prendere sonno, depressione, pensieri o tentativi di farsi male o di uccidersi.

Se dimentica di prendere Nubriveo

- Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne ricorda.
- Prenda poi la dose successiva all'ora a cui la prende normalmente.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Se ha dei dubbi su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Nubriveo

- Non smetta di prendere questo medicinale a meno che non sia il medico a dirglielo. Questo perché l'interruzione del trattamento potrebbe aumentare il numero delle sue crisi.
- Se il medico le chiede di interrompere l'assunzione di questo medicinale, ridurrà la sua dose gradualmente. Questo aiuta a evitare che le sue crisi si ripresentino o peggiorino.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- sensazione di sonnolenza o capogiro

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- influenza
- sensazione di profonda stanchezza (affaticamento)

- convulsione, sensazione di ‘giramento’ (vertigine)
- nausea e vomito, stitichezza
- depressione, ansia, difficoltà nel dormire (insonnia), irritabilità
- infezioni del naso e della gola (come il “comune raffreddore”), tosse
- appetito ridotto

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100

- reazioni allergiche
- alterazioni nel modo di pensare e/o perdita del contatto con la realtà (disturbo psicotico), aggressività, eccitazione nervosa (agitazione)
- pensieri o tentativi di farsi del male o di uccidersi: informi subito il medico
- una riduzione nel numero dei globuli bianchi (chiamata ‘neutropenia’) – rilevata con le analisi del sangue

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- un’eruzione cutanea diffusa con vesciche ed esfoliazione della pelle, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson)

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- irrequietezza e iperattività (iperattività psicomotoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’Annex 5**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nubriveo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Dopo la prima apertura del flacone, usare entro 8 mesi.
- Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nubriveo

Il principio attivo è brivaracetam.

Ogni millilitro (mL) contiene 10 milligrammi (mg) di brivaracetam.

Gli altri componenti sono: sodio citrato, acido citrico anidro, metile paraidrossibenzoato (E218), carmellosa sodica, sucralosio, sorbitolo liquido (E420), glicerolo (E422), aroma lampone (propilene glicole [E1520] 90-98%), acqua depurata.

Descrizione dell’aspetto di Nubriveo e contenuto della confezione

Nubriveo 10 mg/ml soluzione orale è un liquido leggermente viscoso, limpido, da incolore a giallastro.

Il flacone di vetro da 300 mL di Nubriveo è confezionato in una scatola di cartone contenente una siringa per somministrazione orale in polipropilene/polietilene da 10 mL (tacche nere), una siringa per somministrazione orale in polipropilene/polietilene da 5 mL (tacche blu), e adattatori in polietilene per le siringhe.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

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

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

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

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

Slovenija

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)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato { mese AAAA }.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nubriveo 10 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione brivaracetam

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Nubriveo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Nubriveo
3. Come usare Nubriveo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nubriveo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Nubriveo e a cosa serve

Che cos'è Nubriveo

Nubriveo contiene il principio attivo brivaracetam. Esso appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "antiepilettici". Questi medicinali sono utilizzati per trattare l'epilessia.

A cosa serve Nubriveo

- Nubriveo è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età.
- È utilizzato per trattare un tipo di epilessia caratterizzato da crisi epilettiche parziali con o senza una generalizzazione secondaria.
- Le crisi epilettiche parziali sono attacchi epilettici che iniziano colpendo solo un lato del cervello. Queste crisi parziali possono diffondersi ed estendersi a più ampie aree di entrambi i lati del cervello - questa è chiamata "generalizzazione secondaria".
- Questo medicinale le è stato dato per ridurre il numero di attacchi (crisi epilettiche) che ha. Nubriveo viene utilizzato insieme ad altri medicinali per l'epilessia

2. Cosa deve sapere prima di usare Nubriveo

Non usi Nubriveo se:

- è allergico a brivaracetam, ad altri composti chimici simili come levetiracetam e piracetam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Nubriveo.
- In passato, dopo l'assunzione di Nubriveo ha manifestato eruzione cutanea grave o esfoliazione della pelle, vesciche e/o ulcere in bocca.
In associazione al trattamento con Nubriveo, sono state segnalate reazioni cutanee gravi, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson. Interrompa l'uso di Nubriveo e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee descritti nella sezione 4.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Nubriveo se:

- Ha pensieri di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di persone in trattamento con medicinali antiepilettici, come Nubriveo, ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Se ha uno di questi pensieri in qualsiasi momento, contatti immediatamente il medico.
- Ha problemi al fegato; il medico potrebbe dover aggiustare la sua dose.

Bambini

Nubriveo non è raccomandato per l'uso in bambini con meno di 2 anni di età.

Altri medicinali e Nubriveo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali; questo perché il medico potrebbe dover aggiustare la sua dose di Nubriveo:

- Rifampicina, un medicinale usato per trattare infezioni batteriche.
- L'erba di San Giovanni (anche nota come *Hypericum perforatum*), un medicinale di origine vegetale usato per trattare depressione e ansia, nonché altre condizioni.

Nubriveo con alcol

- L'uso contemporaneo di questo medicinale con l'alcol non è raccomandato.
- Se beve alcolici mentre prende Nubriveo gli effetti negativi dell'alcol possono essere aumentati.

Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono valutare con il medico l'uso di misure contraccettive.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è raccomandato prendere Nubriveo se è in corso una gravidanza, dal momento che gli effetti di Nubriveo sulla gravidanza e sul nascituro non sono noti. Non è raccomandato allattare il suo bambino con latte materno mentre prende Nubriveo, dal momento che Nubriveo passa nel latte materno.

Non interrompa il trattamento senza prima parlarne col medico. Interrompere il trattamento potrebbe determinare un aumento delle sue crisi epilettiche e può fare del male al suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

- Può avvertire sonnolenza, capogiro o stanchezza mentre usa Nubriveo.
- È più probabile che questi effetti si verifichino all'inizio del trattamento o dopo un aumento del dosaggio.
- Non guidi veicoli, biciclette o usi strumenti o macchinari finché non sa che effetti ha il medicinale su di lei.

Nubriveo contiene sodio

Questo medicinale contiene 19,1 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale all'1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare Nubriveo

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Userà Nubriveo insieme ad altri medicinali per l'epilessia.

- Quando inizierà a prendere questo medicinale prenderà Nubriveo per via orale (in compresse o soluzione orale) o le verrà dato come un'iniezione o un'infusione.
- Nubriveo soluzione iniettabile/per infusione viene utilizzato per un breve lasso di tempo quando non è possibile prendere Nubriveo per via orale.
- È possibile passare dal prendere Nubriveo per via orale alla soluzione iniettabile/per infusione, e viceversa.

Quanto gliene verrà dato

Il medico stabilirà la dose giornaliera adatta a lei. Prenda la dose giornaliera suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti

- La dose raccomandata è tra 25 mg e 100 mg da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta a lei.

Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg

- Il medico potrebbe prescrivere l'iniezione solo per pochi giorni se non riesce a prendere il medicinale per bocca.
- La dose raccomandata è tra 0,5 mg e 2 mg per ogni kg di peso corporeo, da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta a lei.

Bambini di peso compreso tra 10 kg e meno di 20 kg

- Il medico potrebbe prescrivere l'iniezione solo per pochi giorni se il suo bambino non riesce a prendere il medicinale per bocca.
- La dose raccomandata è tra 0,5 mg e 2,5 mg per ogni kg di peso corporeo, da prendere due volte al giorno. Il medico potrebbe in seguito decidere di aggiustare la dose per trovare quella più adatta al suo bambino.

Persone con problemi al fegato

Se ha problemi al fegato:

- Se è un adolescente o bambino di peso pari o superiore a 50 kg, o un adulto, la dose massima che dovrà assumere è 75 mg due volte al giorno.
- Se è un adolescente o bambino di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg, la dose massima che dovrà assumere è 1,5 mg per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno.
- Se è un bambino di peso compreso tra 10 kg e meno di 20 kg, la dose massima che il suo bambino dovrà assumere è 2 mg per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno.

Come viene dato Nubriveo

Nubriveo viene somministrato come iniezione o infusione in una vena da un medico o un infermiere. Il medicinale viene iniettato lentamente nella sua vena o dato in infusione (goccia a goccia) nell'arco di 15 minuti.

Per quanto tempo usare Nubriveo

- Il medico deciderà per quanti giorni le verranno fatte le iniezioni o l'infusione.
- Per il trattamento a lungo termine con Nubriveo, il medico le chiederà di prendere Nubriveo in compresse o soluzione orale.

Se usa più Nubriveo di quanto deve

- Se pensa che le sia stato somministrato troppo Nubriveo, si rivolga immediatamente al medico.

Se interrompe il trattamento con Nubriveo

- Non smetta di usare questo medicinale a meno che non sia il medico a dirglielo. Questo perché l'interruzione del trattamento potrebbe aumentare il numero delle sue crisi.
- Se il medico le chiede di interrompere l'assunzione di questo medicinale, ridurrà la sua dose gradualmente. Questo aiuta a evitare che le sue crisi si ripresentino o peggiorino.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- sensazione di sonnolenza o capogiro.

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- influenza
- sensazione di profonda stanchezza (affaticamento)
- convulsione, sensazione di 'giramento' (vertigine)
- dolore o fastidio in sede di iniezione o infusione
- nausea e vomito, stitichezza
- depressione, ansia, difficoltà nel dormire (insonnia), irritabilità
- infezioni del naso e della gola (come il "comune raffreddore"), tosse
- appetito ridotto

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100

- reazioni allergiche
- alterazioni nel modo di pensare e/o perdita del contatto con la realtà (disturbo psicotico), aggressività, eccitazione nervosa (agitazione)
- pensieri o tentativi di farsi del male o di uccidersi: informi subito il medico
- una riduzione nel numero dei globuli bianchi (chiamata 'neutropenia') – rilevata con le analisi del sangue

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- un'eruzione cutanea diffusa con vesciche ed esfoliazione della pelle, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson)

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- irrequietezza e iperattività (iperattività psicomotoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Annex 5.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nubrivo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- Nubriveo può essere diluito prima di venire iniettato dal medico o dall'infermiere. In tali casi, deve essere utilizzato subito dopo la diluizione.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Ogni flaconcino di Nubriveo soluzione iniettabile/per infusione deve essere usato una sola volta (monouso). Qualsiasi soluzione inutilizzata deve essere eliminata.
- La soluzione va utilizzata solo se è priva di particelle e senza alterazioni del colore.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nubriveo

Il principio attivo è brivaracetam.

- Ogni mL contiene 10 mg di brivaracetam
- Ogni flaconcino da 5 mL contiene 50 mg di brivaracetam

Gli altri componenti sono: sodio acetato (triidrato), acido acetico glaciale, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Nubriveo e contenuto della confezione

Nubriveo 10 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione è una soluzione sterile, limpida, incolore.

Il flaconcino da 5 mL di Nubriveo 10 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione è confezionato in una scatola di cartone da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

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

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Norge

UCB 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)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {mese AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Nubriveo soluzione iniettabile/per infusione può essere somministrato in bolo o per infusione:

- Bolo endovenoso: può essere somministrato direttamente senza diluizione
- Infusione endovenosa: può essere somministrata nell'arco di 15 minuti in un diluente compatibile

Nubriveo può essere diluito con le seguenti soluzioni: soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), soluzione per iniezione di glucosio 50 mg/mL (5 %) o soluzione di Ringer lattato.

Ogni flaconcino di Nubriveo soluzione iniettabile/per infusione deve essere utilizzato solo una volta (uso singolo). Ogni eventuale soluzione inutilizzata deve essere gettata (vedere paragrafo 3).