

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película
Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película
Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película
Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película
Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de brivaracetam.

Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de brivaracetam.

Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de brivaracetam.

Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de brivaracetam.

Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de brivaracetam.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 88 mg de lactose.

Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 94 mg de lactose.

Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 189 mg de lactose.

Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 283 mg de lactose.

Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 377 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, redondos com 6,5 mm de diâmetro e gravados com o código “u10” numa das faces.

Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, cinzentos, ovais com dimensões de 8,9 mm x 5,0 mm e gravados com o código “u25” numa das faces.

Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, amarelos, ovais com dimensões de 11,7 mm x 6,6 mm e gravados com o código “u50” numa das faces.

Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de cor púrpura, ovais com dimensões de 13,0 mm x 7,3 mm e gravados com o código “u75” numa das faces.

Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, cinzento-esverdeados, ovais com dimensões de 14,5 mm x 8,1 mm e gravados com o código “u100” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Briviact está indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de crises com início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com epilepsia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O médico deverá prescrever a formulação e a dosagem mais apropriadas de acordo com o peso e a dose.

A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade está resumida na tabela seguinte. A dose deve ser administrada em duas doses igualmente divididas, com cerca de 12 horas de intervalo.

Dose inicial recomendada	Dose de manutenção recomendada	Intervalo posológico terapêutico*
<u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos</u>		
50 mg/dia (ou 100 mg/dia)**	100 mg/dia	50 - 200 mg/dia
<u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg</u>		
1 mg/kg/dia (até 2 mg/kg/dia)**	2 mg/kg/dia	1 – 4 mg/kg/dia
<u>Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg</u>		
1 mg/kg/dia (até 2,5 mg/kg/dia)**	2,5 mg/kg/dia	1 – 5 mg/kg/dia

* Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada dentro do intervalo posológico eficaz.

** Com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises.

Adultos

A dose de início recomendada é de 50 mg/dia ou 100 mg/dia, de acordo com a avaliação do médico para a redução de crises pretendida face aos potenciais efeitos secundários. A dose pode ser ajustada em função da resposta individual e tolerância do doente para um intervalo de dose eficaz de 50 mg/dia até 200 mg/dia.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg

A dose inicial recomendada é de 50 mg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado a 100 mg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 100 mg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 50 mg/dia a 200 mg/dia.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado com doses até 2 mg/kg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 2 mg/kg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 1 mg/kg/dia a 4 mg/kg/dia.

Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado com doses até 2,5 mg/kg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 2,5 mg/kg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 1 mg/kg/dia a 5 mg/kg/dia.

Doses omitidas

Se os doentes falharem uma dose ou mais, recomenda-se que tomem uma dose única logo que se lembrem e tomem a dose seguinte à hora habitual da manhã ou da noite. Isto pode evitar que a concentração plasmática de brivaracetam diminua para níveis inferiores aos de eficácia e prevenir a ocorrência de crises repentinas.

Descontinuação

Para doentes a partir dos 16 anos de idade, se o brivaracetam necessitar de ser descontinuado, recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente através de reduções semanais de 50 mg/dia.

Para doentes com idade inferior a 16 anos, se o brivaracetam necessitar de ser descontinuado, recomenda-se que a dose seja reduzida para, no máximo, metade da dose todas as semanas, até ser atingida uma dose de 1 mg/kg/dia (para doentes com peso corporal inferior a 50 kg) ou 50 mg/dia (para doentes com peso corporal igual ou superior a 50 kg).

Após 1 semana de tratamento com 50 mg/dia, é recomendada uma semana final de tratamento com a dose de 20 mg/dia.

Populações especiais

Idosos (igual ou superior a 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

A experiência clínica em doentes com idade ≥ 65 anos é limitada.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso da função renal (ver secção 5.2). O brivaracetam não é recomendado em doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise devido à ausência de dados. Com base em dados em adultos, não é necessário ajuste de dose em doentes pediátricos com insuficiência renal. Não estão disponíveis dados clínicos em doentes pediátricos com compromisso renal.

Compromisso hepático

A exposição ao brivaracetam aumentou em doentes adultos com doença hepática crónica.

Em doentes com compromisso hepático, são recomendadas as seguintes doses ajustadas, administradas em 2 doses divididas, com aproximadamente 12 horas de intervalo, para todos os estádios do compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2). Não estão disponíveis dados clínicos em doentes pediátricos com compromisso hepático.

Idade e peso corporal	Dose inicial recomendada	Dose diária máxima recomendada
Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos	50 mg/dia	150 mg/dia
Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg	1 mg/kg/dia	3 mg/kg/dia
Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg	1 mg/kg/dia	4 mg/kg/dia

Doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade

Não foi ainda estabelecida a eficácia de brivaracetam em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8, 5.1 e 5.2 mas não é possível recomendar uma determinada posologia.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película de brivaracetam devem ser administrados por via oral e deglutidos inteiros com um líquido e podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os doentes que não consigam engolir os comprimidos inteiros ou os doentes para os quais a dose não possa ser alcançada com a utilização de comprimidos inteiros devem utilizar Briviact 10 mg/ml solução oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outro derivado da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicidas

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicidas em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, incluindo brivaracetam, em diferentes indicações. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados por placebo, aleatorizados, com medicamentos antiepiléticos, também mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicidas. Não é conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o brivaracetam.

Por este motivo, os doentes devem ser monitorizados para sinais de ideação e comportamento suicidas e deve ser avaliada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e prestadores de cuidados) devem ser aconselhados a procurar ajuda médica se surgir algum sinal de ideação ou comportamento suicidas. Ver também a secção 4.8, dados pediátricos.

Compromisso hepático

Existem dados limitados para a utilização de brivaracetam em doentes com compromisso hepático pré-existente. Recomenda-se um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

Reações adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions- SCARs*)

Foram comunicadas reações adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions- SCARs*) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, associadas ao tratamento com brivaracetam. No momento da prescrição, os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto a reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas que sugiram estas reações, o brivaracetam deve ser retirado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Excipientes

Intolerância à lactose

Os comprimidos revestidos por película de brivaracetam contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação formais foram realizados apenas em adultos.

Interações farmacodinâmicas

Tratamento concomitante com levetiracetam

Nos ensaios clínicos, apesar do número ser limitado, não foram observados benefícios do brivaracetam versus placebo em doentes a tomar levetiracetam concomitantemente. Não foram observados problemas adicionais de segurança ou tolerabilidade (ver secção 5.1).

Interação com álcool

Num estudo farmacocinético e farmacodinâmico sobre a interação entre uma dose única de 200 mg de brivaracetam e uma perfusão contínua de etanol de 0,6 g/L em indivíduos saudáveis, não ocorreu interação farmacocinética mas o brivaracetam aumentou o efeito do álcool sobre a função psicomotora, atenção e memória, aproximadamente para o dobro. A ingestão de brivaracetam com álcool não é recomendada.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética do brivaracetam

Os dados dos estudos *in vitro* sugerem que o brivaracetam tem um potencial de interação reduzido. A principal via de eliminação do brivaracetam é através da hidrólise CYP-independente. Uma segunda via de eliminação envolve a hidroxilação mediada pelo CYP2C19 (ver secção 5.2).

As concentrações plasmáticas de brivaracetam podem aumentar quando coadministrado com inibidores potentes do CYP2C19 (por exemplo, fluzonazole, fluvoxamina) mas o risco de uma interação mediada pelo CYP2C19 é considerada reduzida. Encontram-se disponíveis dados clínicos limitados que indicam que a coadministração de canabidiol pode aumentar a exposição plasmática de brivaracetam, possivelmente através da inibição do CYP2C19, mas a relevância clínica dos mesmos é incerta.

Rifampicina

Em indivíduos saudáveis, a coadministração com o potente indutor enzimático rifampicina (600 mg/dia durante 5 dias), reduziu a área sob a curva das concentrações plasmáticas (AUC) de brivaracetam em 45 %. Os médicos devem considerar ajustar a dose de brivaracetam em doentes que iniciam ou terminam um tratamento com rifampicina.

Medicamentos antiepiléticos como potentes indutores enzimáticos

As concentrações plasmáticas de brivaracetam são reduzidas quando coadministrado com medicamentos antiepiléticos que são potentes indutores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) mas não é necessário ajustar a dose (ver tabela 1).

Outros indutores enzimáticos

Existem outros potentes indutores enzimáticos (tais como o hiperião (*Hypericum perforatum*)) podem também reduzir a exposição sistémica ao brivaracetam. Deste modo, o início ou fim do tratamento com hiperião deve ser realizado com precaução.

Efeitos do brivaracetam sobre outros medicamentos

O brivaracetam nas doses de 50 mg ou 150 mg/dia não afetou a área sob a curva (AUC) do midazolam (metabolizado pelo CYP3A4). O risco de interações clinicamente significativas com o CYP3A4 é considerado reduzido.

Estudos *in vitro* demonstraram que o brivaracetam possui uma inibição reduzida ou inexistente das isoformas do CYP450 exceto para o CYP2C19. O brivaracetam pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 (por exemplo, lansoprazol, omeprazol, diazepam). Quando testado *in vitro*, o brivaracetam não induziu os enzimas CYP1A2 mas induziu o CYP3A4 e o CYP2B6. Nos estudos *in vivo*, não foi detetada indução do CYP3A4 (ver midazolam acima). A indução do CYP2B6 não foi investigada em estudos *in vivo* mas o brivaracetam pode reduzir as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 (por exemplo, efavirenz). Estudos de interação *in vitro*, destinados a determinar os potenciais efeitos inibitórios sobre os transportadores, concluíram que não existiram efeitos clinicamente significativos exceto para o OAT3. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam inibiu o OAT3 com uma concentração inibitória máxima média 42 vezes superior à C_{max} para a dose máxima clínica. O brivaracetam na dose de 200 mg/dia pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos transportados pelo OAT3.

Medicamentos antiepiléticos

As interações potenciais entre o brivaracetam (50 mg/dia a 200 mg/dia) e outros medicamentos antiepiléticos foram investigadas numa análise de grupo para as concentrações plasmáticas do medicamento de todos os estudos de fase 2-3 numa análise farmacocinética da população dos estudos clínicos de fase 2-3 controlados por placebo, e em estudos de interação farmacológica (para os seguintes antiepiléticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e topiramato). O efeito da interação sobre as concentrações plasmáticas encontra-se resumido na tabela 1 (o aumento é indicado como “↑” e redução como “↓”, a área sob as concentrações plasmáticas versus curva do tempo como “AUC”, concentração máxima observada como C_{max}).

Tabela 1: Interações farmacocinéticas entre brivaracetam e outros medicamentos antiepiléticos

Medicamentos antiepiléticos coadministrados	Influência dos medicamentos antiepiléticos sobre as concentrações plasmáticas do brivaracetam	Influência do brivaracetam nas concentrações plasmáticas dos medicamentos antiepiléticos

Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Sem necessidade de ajuste de dose	Carbamazepina - Nenhuma Epóxido de carbamazepina ↑ (Ver abaixo) Sem necessidade de ajuste de dose.
Clobazam	Sem informação disponível	Nenhuma
Clonazepam	Sem informação disponível	Nenhuma
Lacosamida	Sem informação disponível	Nenhuma
Lamotrigina	Nenhuma	Nenhuma
Levetiracetam	Nenhuma	Nenhuma
Oxcarbazepina	Nenhuma	Nenhuma (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Sem necessidade de ajuste de dose	Nenhuma ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Fenitoína	AUC 21 % ↓ Sem necessidade de ajuste de dose	Nenhuma
Pregabalina	Sem informação disponível	Nenhuma
Topiramato	Nenhuma	Nenhuma
Ácido valproico	Nenhuma	Nenhuma
Zonisamida	Sem informação disponível	Nenhuma

^a Com base num estudo que envolveu a administração de uma dose supraterapêutica de 400 mg/dia de brivaracetam.

Carbamazepina

O brivaracetam é um inibidor moderado reversível da epóxido hidrolase resultando num aumento da concentração do epóxido de carbamazepina, um metabolito ativo da carbamazepina. Em estudos clínicos controlados, as concentrações plasmáticas do epóxido de carbamazepina aumentaram em média 37 %, 62 % e 98 % com reduzida variabilidade para doses de brivaracetam de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente. Não foram observados riscos de segurança. Não ocorreu efeito aditivo com brivaracetam e valproato sobre a área sob a curva (AUC) do epóxido de carbamazepina.

Contracetivos orais

A coadministração de brivaracetam (100 mg/dia) com contracetivos orais contendo etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) não influenciou a farmacocinética de qualquer das substâncias. Quando o brivaracetam foi coadministrado na dose de 400 mg/dia (duas vezes a dose máxima diária recomendada) com um contracetivo oral contendo etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), foi observada uma redução nas áreas sob a curva (AUC) do estrogénio e da progestina, de 27 % e 23 %, respectivamente, sem impacto na supressão da ovulação. Em geral, não ocorreram alterações nos perfis concentração-tempo para os marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona foliculo estimulante (FSH) e globulina de ligação à hormona sexual (SHBG).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Os médicos devem falar sobre o planeamento familiar e contraceção em mulheres com potencial para engravidar sob terapêutica com brivaracetam (ver Gravidez).

Se uma mulher decidir engravidar, a utilização de brivaracetam deve ser cuidadosamente reavaliada.

Gravidez

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Para todos os medicamentos antiepiléticos, foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia tratada, a prevalência de malformações é duas a três superiores em relação à taxa de aproximadamente 3 % na população geral. Na população tratada, foi detetado um aumento de malformações com a politerapêutica, contudo, não foi possível elucidar a extensão em que o tratamento e/ou doença é responsável. A descontinuação do tratamento antiepilético pode resultar na exacerbação da doença, a qual poderá ser prejudicial para a mãe e o feto.

Risco associado ao brivaracetam

Os dados sobre a utilização do brivaracetam em mulheres grávidas são limitados. Não existem dados sobre a passagem através da placenta nos seres humanos, mas o brivaracetam demonstrou atravessar imediatamente a placenta em ratos (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. Estudos em animais não detetaram qualquer potencial teratogénico do brivaracetam (ver secção 5.3).

Em ensaios clínicos, o brivaracetam foi utilizado como terapêutica adjuvante e, quando utilizado com a carbamazepina, induziu um aumento relacionado com a dose na concentração de um metabolito ativo, o epóxido de carbamazepina, (ver secção 4.5). Os dados disponíveis são insuficientes para determinar o significado clínico deste efeito na gravidez.

Como medida de precaução, o brivaracetam não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que seja justificado clinicamente (isto é, se o benefício para a mãe compensar de forma evidente o risco potencial para o feto).

Amamentação

O brivaracetam é excretado no leite materno humano. A descontinuação da amamentação ou a descontinuação do brivaracetam deve ser decidida com base no benefício do medicamento para a mãe. No caso de coadministração de brivaracetam e carbamazepina, a quantidade de epóxido de carbamazepina excretado no leite materno poderá aumentar. A informação disponível é insuficiente para determinar o significado clínico.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do brivaracetam na fertilidade dos seres humanos. Nos ratos fêmea, não ocorreu nenhum efeito sobre a fertilidade com o brivaracetam (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Brivaracetam possui uma influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Devido às possíveis diferenças na sensibilidade individual, alguns doentes podem sentir sonolência, tonturas e outros sintomas associados ao sistema nervoso central (CNS). Os doentes devem ser informados no sentido de não conduzirem um veículo ou operarem outras máquinas potencialmente perigosas até encontrarem-se familiarizados com os efeitos do brivaracetam sobre a capacidade de realizar essas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência (>10 %) com o tratamento com brivaracetam foram: sonolência (14,3 %) e tonturas (11,0 %). Estas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada. A sonolência e a fadiga foram notificadas com maior incidência com o aumento da dose.

A taxa de descontinuação devido às reações adversas foi de 3,5 %, 3,4 % e 4,0 % para doentes aleatorizados para o brivaracetam nas doses respetivas de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia e 1,7 % para doentes aleatorizados para o placebo. As reações adversas que resultaram mais frequentemente na descontinuação da terapêutica do brivaracetam foram tonturas (0,8 %) e convulsões (0,8 %).

Tabela com lista de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas são identificadas com base na revisão da base de dados de segurança de três estudos controlados por placebo, de dose fixa, em participantes com idade ≥ 16 anos e da experiência pós-comercialização, de acordo com a Classe de Sistema de Órgão e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequências.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Gripe
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade tipo I
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, ansiedade, insónia, irritabilidade
	Pouco frequentes	Ideação suicida, perturbação psicótica, agressão, agitação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas, sonolência
	Frequentes	Convulsões, vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Infeções respiratórias do trato respiratório superior, tosse
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, vômitos, obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecida	Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga

⁽¹⁾ Reações adversas comunicadas na experiência pós-comercialização.

Descrição das reações adversas selecionadas

Foi reportada neutropenia em 0,5 % (6/1.099) dos doentes com brivaracetam e 0 % (0/459) nos doentes com placebo. Quatro destes indivíduos apresentaram diminuição das contagens de neutrófilos no início do tratamento e reduções adicionais nas contagens de neutrófilos após o início do tratamento com brivaracetam. Nenhum dos 6 casos de neutropenia foi grave, exigiu algum tratamento específico ou contribuiu para a descontinuação do brivaracetam e nenhum foi associado a infeções.

A ideação suicida foi reportada em 0,3 % (3/1.099) dos doentes com brivaracetam e 0,7 % (3/459) nos doentes com placebo. Nos ensaios clínicos de curta duração com brivaracetam em doentes com epilepsia, não ocorreram casos de suicídio nem de tentativa de suicídio, contudo, ambos foram reportados em estudos de extensão sem ocultação (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações sugestivas de hipersensibilidade imediata (tipo I) num pequeno número de doentes tratados com brivaracetam (9/3022) durante o desenvolvimento clínico.

População pediátrica

O perfil de segurança do brivaracetam observado em crianças a partir de 1 mês de idade foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Nos estudos em regime aberto, não controlados, de longo prazo, a ideação suicida foi reportada em 4,7% dos doentes pediátricos (avaliada a partir dos 6 anos, mais frequente em adolescentes), comparativamente com 2,4% nos adultos, e as perturbações comportamentais, foram reportadas em 24,8% dos doentes pediátricos, comparativamente com 15,1% nos adultos. A maioria dos eventos foi de intensidade ligeira ou moderada, não foram graves e não levaram à descontinuação do medicamento do estudo. Uma reação adversa adicional notificada em crianças foi hiperatividade psicomotora (4,7%).

Não foi identificado nenhum padrão específico de acontecimentos adversos (AA) em crianças a partir de 1 mês até < 4 anos de idade quando comparado com grupos etários pediátricos mais velhos. Não foi identificada qualquer informação de segurança significativa que indique a incidência crescente de um determinado AA neste grupo etário. Uma vez que os dados sobre crianças com menos de 2 anos de idade são limitados, o brivaracetam não se encontra indicado neste grupo etário. Os dados clínicos para recém-nascidos são limitados.

Idosos

Dos 130 doentes idosos envolvidos na fase 2/3 do programa de desenvolvimento do brivaracetam (44 com epilepsia), 100 tinham a idade de 65-74 anos e 30 tinham a idade de 75-84 anos. O perfil de segurança nos doentes idosos aparenta ser idêntico ao observado nos doentes adultos jovens.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência clínica com a sobredosagem de brivaracetam nos seres humanos é limitada. Foi reportada sonolência e tonturas em indivíduos saudáveis a tomar uma dose única de 1.400 mg de brivaracetam.

As seguintes reações adversas foram notificadas com sobredosagem de brivaracetam: náusea, vertigem, perturbação do equilíbrio, ansiedade, fadiga, irritabilidade, agressividade, insónia, depressão e ideação suicida na experiência pós-comercialização. Em geral, as reações adversas associadas a sobredosagem de brivaracetam foram consistentes com as reações adversas conhecidas.

Tratamento da sobredosagem

Não existe antídoto para a sobredosagem com brivaracetam. O tratamento de uma sobredosagem deve incluir medidas gerais de suporte. Como menos de 10 % de brivaracetam é excretado na urina, não é esperado que a hemodiálise contribua de forma significativa para a depuração do brivaracetam (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX23

Mecanismo de ação

O brivaracetam exibe uma afinidade elevada e seletiva para a proteína 2A da vesícula sináptica (SV2A), uma glicoproteína transmembranar encontrada ao nível présináptico em neurónios e em células endócrinas. Apesar do mecanismo exato desta proteína permanecer desconhecido, foi demonstrado que modula a exocitose dos neurotransmissores. Estima-se que a ligação à SV2A seja o mecanismo principal da atividade anticonvulsiva do brivaracetam.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do brivaracetam na terapêutica adjuvante das crises com início parcial (POS) foi demonstrada em 3 estudos clínicos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo, de dose fixa, em indivíduos com idade igual e superior a 16 anos. A dose diária de brivaracetam incidiu de 5 a 200 mg/dia ao longo destes estudos. Todos os estudos incluíam um período inicial de 8 semanas seguido de um período de tratamento de 12 semanas sem ajuste ascendente da dose. 1.558 doentes receberam o medicamento de estudo, dos quais 1.099 receberam brivaracetam. Os critérios de inclusão do estudo exigiam que os doentes tivessem crises de início parcial (POS) não controladas, apesar do tratamento com 1 ou 2 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Foi exigido que os doentes tivessem no mínimo 8 crises com início parcial (POS) durante o período inicial. Nos estudos de fase 3, as variáveis primárias foram a percentagem de redução na frequência das crises com início parcial (POS) em relação ao placebo e uma taxa de resposta de 50% na redução em 50% das crises com início parcial desde o início.

Os medicamentos antiepiléticos mais utilizados no momento do estudo foram a carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoína (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). A frequência média das crises no início dos 3 estudos foi de 9 crises durante 28 dias. A duração média da epilepsia nos doentes foi aproximadamente de 23 anos.

Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 2. Em geral, o brivaracetam foi eficaz para o tratamento adjuvante das crises com início parcial em doentes com a idade igual ou superior a 16 anos nas dosagens entre 50 mg/dia e 200 mg/dia.

Tabela 2: Principais Resultados de Eficácia para a Frequência das Convulsões com Início Parcial de 28 Dias

Estudo	Placebo	Brivaracetam		
		* Estatisticamente significativo (valor de p)		
		50 mg/dia	100 mg/dia	200 mg/dia
Estudo N01253 ⁽¹⁾				
	N = 96	N = 101		
Taxa de resposta de 50 %	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Estudo N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Taxa de resposta de 50 %	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Estudo N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Taxa de resposta de 50 %	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = doentes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose do medicamento testado

~ Dose não estudada

* Estatisticamente significativo

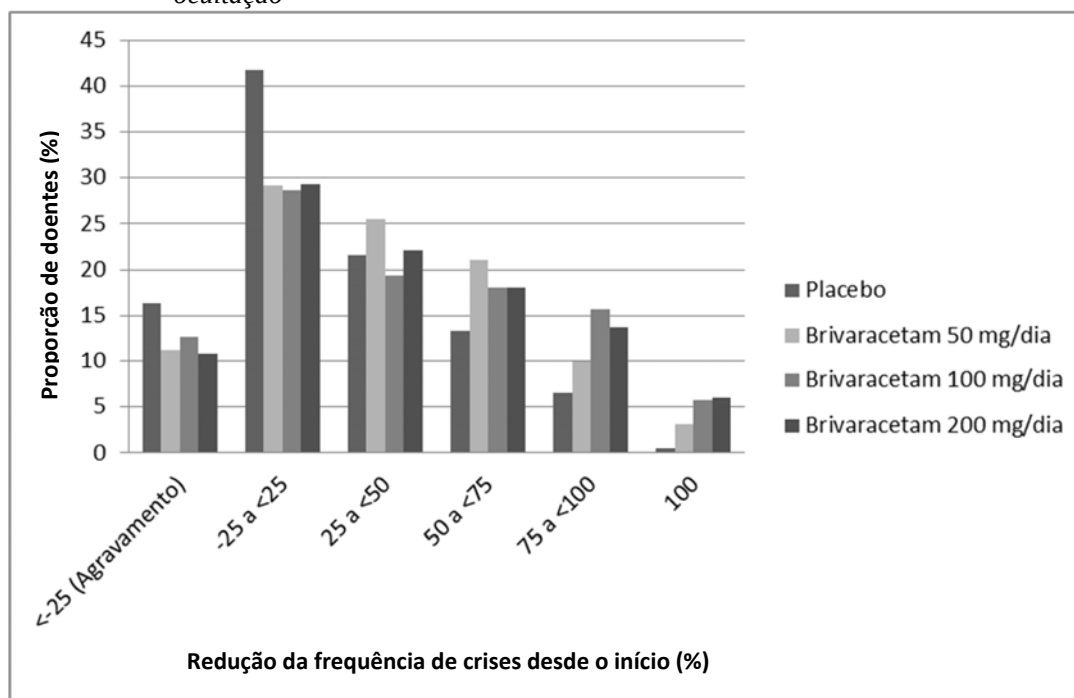
⁽¹⁾ Aproximadamente 20% dos doentes encontravam-se sob medicação concomitante com levetiracetam

⁽²⁾ De acordo com o procedimento do teste sequencial, a variável primária para o N01252 não atingiu um significado estatístico. A dose de 100 mg/dia foi nominalmente significativa.

Nos estudos clínicos, a redução na frequência de crises em relação ao placebo foi superior com a dose de 100 mg/dia em relação a 50 mg/dia. Apesar dos aumentos dependentes das doses na incidência da sonolência e fadiga, o brivaracetam a 50 mg/dia e 100 mg/dia demonstraram ter um perfil de segurança idêntico, incluindo as reações adversas associadas ao CNS e à utilização de longa duração.

A figura 1 apresenta a percentagem de doentes (excluindo os doentes com medicação concomitante com levetiracetam) por categoria de redução da frequência das crises com início parcial (POS) desde o início durante os 28 dias em todos os 3 ensaios. Os doentes com um aumento inicial das crises parciais (POS) superior a 25 % são identificados como “Agravamento”. Os doentes com uma melhoria na percentagem de redução da frequência das crises com início parcial (POS) desde o início são apresentados nas 4 categorias mais à direita. As percentagens de doentes com reduções de pelo menos 50 % na frequência das crises foi 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % e 37,8 % para o placebo, para 50 mg/dia, 100 mg/ dia e 200 mg/ dia, respetivamente.

Figura 1: *Proporção de doentes por categoria de resposta às crises para o brivaracetam e placebo durante 12 semanas ao longo dos três estudos clínicos piloto com dupla ocultação*



Numa análise de grupo dos três estudos clínicos piloto, não foram observadas diferenças na eficácia (medida como da taxa de resposta de 50%) para o intervalo de dose de 50 mg/dia a 200 mg/dia quando o brivaracetam é combinado com medicamentos antiepiléticos indutores ou não indutores. Nos ensaios clínicos, 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) e 4,0 % (10/249) dos doentes com brivaracetam a 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente, estiveram livres de crises durante um período de tratamento de 12 semanas quando comparados com 0,5 % (2/418) com o placebo.

Foi observada uma melhoria na média da percentagem de redução da frequência de crises para 28 dias em doentes com crises do tipo IC (crises tónico-clónicas com generalização secundária) no início do tratamento com brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) e 82,1 % (n=75) dos doentes com brivaracetam a 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente, quando comparados com o placebo 33,3 % (n=115)).

A eficácia do brivaracetam em monoterapia não foi estabelecida. O brivaracetam não é recomendado para utilização em monoterapia.

Tratamento com levetiracetam

Em dois estudos clínicos de fase 3, aleatorizados, controlados com placebo, o levetiracetam foi administrado como antiepilético concomitante em aproximadamente 20 % dos doentes. Apesar do número de indivíduos ser limitado, não foi observado benefício do brivaracetam versus placebo em doentes a utilizar levetiracetam concomitantemente, o que pode refletir a competição no local de ligação da SV2A. Não foram observados problemas de segurança ou tolerabilidade adicionais.

Num terceiro estudo, a análise pré-especificada demonstrou uma eficácia em relação ao placebo para as doses de 100 mg/dia e 200 mg/dia, em doentes com exposição prévia ao levetiracetam. A eficácia reduzida observada nestes doentes, quando comparada com os doentes não expostos anteriormente ao levetiracetam, foi provavelmente devido ao elevado número de antiepiléticos previamente utilizados e à elevada frequência de crises no início do tratamento.

Doentes idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Os três estudos clínicos piloto, com dupla ocultação, controlados com placebo, incluíram 38 doentes idosos com idade entre os 65 e 80 anos. Apesar dos dados serem limitados, a eficácia foi comparável aos dos indivíduos mais jovens.

Estudos de extensão sem ocultação

Ao longo de todos os estudos, 81,7 % dos doentes que completaram os ensaios aleatorizados foram incluídos em estudos de extensão sem ocultação de longa duração. Desde a entrada nos estudos com ocultação, 5,3 % dos doentes expostos ao brivaracetam durante 6 meses (n=1.500) estiveram livres de crises quando comparados com 4,6 % e 3,7 % dos indivíduos expostos durante 12 meses (n=1.188) e 24 meses (n=847), respetivamente. No entanto, como uma proporção elevada de indivíduos (26 %) descontinuou o tratamento desde os estudos sem ocultação devido à ausência de eficácia, pode ter ocorrido um viés de seleção, uma vez que os indivíduos que continuaram o estudo responderam melhor do que os que terminaram prematuramente.

Nos doentes que foram acompanhados nos estudos de extensão sem ocultação até 8 anos, o perfil de segurança foi idêntico ao observado nos estudos controlados por placebo de curta duração.

População pediátrica

Em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, as crises parciais têm uma fisiopatologia semelhante à dos adolescentes e adultos. A experiência com medicamentos para a epilepsia sugere que os resultados dos estudos de eficácia realizados em adultos podem ser extrapolados para crianças até 2 anos de idade desde que as adaptações posológicas pediátricas sejam estabelecidas e a segurança demonstrada (ver secções 5.2 e 4.8). As doses em doentes a partir de 2 anos de idade foram definidas por adaptações posológicas baseadas no peso que foram estabelecidas para atingir concentrações plasmáticas semelhantes às observadas em adultos que tomam doses eficazes (secção 5.2).

Um estudo de segurança de longo prazo, sem controlo e de regime aberto incluiu crianças (desde 1 mês de idade até menos de 16 anos) que continuaram o tratamento após a conclusão do estudo de FC (ver secção 5.2), crianças que continuaram o tratamento após a conclusão do estudo de segurança IV (intravenoso) e crianças diretamente incluídas no estudo de segurança. As crianças diretamente incluídas receberam uma dose inicial de brivaracetam de 1 mg/kg/dia e, dependendo da resposta e tolerabilidade, a dose foi aumentada até aos 5 mg/kg/dia duplicando a dose em intervalos semanais. Nenhuma criança recebeu uma dose superior a 200 mg/dia. Para crianças com peso igual ou superior a 50 kg, a dose inicial de brivaracetam foi de 50 mg/dia e, dependendo da resposta e tolerabilidade, a dose foi aumentada até um máximo de 200 mg/dia por incrementos semanais de 50 mg/dia.

Dos estudos conjuntos de segurança em regime aberto e de FC em terapêutica adjuvante, 186 crianças com POS na faixa etária de 1 mês < 16 anos de idade receberam brivaracetam, das quais 149 foram

tratadas durante ≥ 3 meses, 138 durante ≥ 6 meses, 123 durante ≥ 12 meses, 107 durante ≥ 24 meses e 90 durante ≥ 36 meses.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com brivaracetam em um ou mais subgrupos de população pediátrica na epilepsia com crises com início parcial (ver secção 4.2 para informações relativas à utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os comprimidos de brivaracetam, solução oral e solução para injeção intravenosa apresentam a mesma área sob a curva (AUC), enquanto a concentração plasmática máxima é ligeiramente superior após a administração intravenosa. O brivaracetam exibe uma farmacocinética linear e independente do tempo com variabilidade intra e interindividual reduzidas, e características de absorção completa, com muito reduzida ligação às proteínas, excreção renal após intensa biotransformação e metabolitos farmacologicamente inativos.

Absorção

O brivaracetam é absorvido rapidamente e completamente após administração oral e a biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 100 %. A $t_{\max}$ média para comprimidos ingeridos com alimentos é de 1 hora (o intervalo da $t_{\max}$ é de 0,25 a 3 h).

A coadministração com alimentos com níveis elevados de gordura reduziram a taxa de absorção ($t_{\max}$ média de 3 h) e reduziu a concentração plasmática máxima (37 % inferior) do brivaracetam, enquanto a extensão da absorção permaneceu sem alterações.

Distribuição

O brivaracetam liga-se de forma fraca (≤ 20 %) às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é 0,5 L/kg, valor este próximo do total de água corporal.

O brivaracetam possui uma elevada permeabilidade através das membranas celulares devido à sua lipofilia (Log P).

Biotransformação

O brivaracetam é principalmente metabolizado por hidrólise do grupo amida para formar o ácido carboxílico correspondente (aproximadamente 60 % da eliminação) e secundariamente por hidroxilação da cadeia lateral propilo (aproximadamente 30 % da eliminação). A hidrólise do grupo amida que produz o metabolito ácido carboxílico (34 % da dose na urina) é mediado pela amidase hepática e extrahepática. Nos estudos *in vitro*, a hidroxilação do brivaracetam é principalmente mediada pelo CYP2C19. Ambos os metabolitos são posteriormente metabolizados formando um ácido hidroxilado comum formado predominantemente por hidroxilação da cadeia lateral do propilo no metabolito do ácido carboxílico (principalmente pelo CYP2C9). Nos estudos *in vivo*, em seres humanos com mutações ineficazes do CYP2C19, a produção do metabolito hidroxi é reduzido 10 vezes enquanto o brivaracetam é aumentado em 22 % ou 42 % em indivíduos com mutações num ou nos dois alelos. Os três metabolitos não são farmacologicamente ativos.

Eliminação

O brivaracetam é eliminado principalmente pelo metabolismo e excreção na urina. Mais de 95 % da dose, incluindo os metabolitos, é excretado na urina nas 72 horas após a ingestão. Menos de 1 % da dose é excretada nas fezes e menos de 10 % do brivaracetam é excretado de forma inalterada na urina. A semivida plasmática ($t_{1/2}$) terminal é aproximadamente de 9 horas. A clearance total do plasma nos doentes foi estimado em 3,6 L/h.

Linearidade

A farmacocinética é proporcional à dose desde os 10 mg até pelo menos aos 600 mg.

Interações com outros medicamentos

O brivaracetam é eliminado através de diferentes vias, incluindo excreção renal, hidrólise não mediada por CYP e oxidações mediadas por CYP. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não é um substrato da glicoproteína P (P-gp) humana, nem das proteínas multirresistentes MRP1 e MRP2, e provavelmente não é um polipéptido transportador aniónico não orgânico 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3.

Os estudos *in vitro* demonstraram que a disponibilidade do brivaracetam não deverá ser afetada de forma significativa por qualquer inibidor do CYP (ex. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não se comportou como um inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ou dos transportadores P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1 nas concentrações clinicamente significativas. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não induziu o CYP1A2.

Farmacocinética nos grupos de doentes especiais

Idosos (igual ou superior a 65 anos)

Num estudo em doentes idosos (idades de 65 a 79 anos; com clearance da creatinina a 53 a 98 ml/min/1,73 m²) tratados com 400 mg/dia de brivaracetam administrados duas vezes ao dia, a semivida plasmática do brivaracetam foi 7,9 horas e 9,3 horas nos grupos com idades de 65 a 75 e >75 anos, respetivamente. A clearance plasmática no estado estacionário do brivaracetam foi idêntico (0,76 ml/min/kg) ao de indivíduos jovens saudáveis do género masculino (0,83 ml/min/kg) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Um estudo em indivíduos com compromisso renal grave (clearance da creatinina < 30 ml/min/1,73 m² e não requerendo diálise) revelou que a área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas do brivaracetam aumentou moderadamente (+21 %) em relação ao grupo de controlo de indivíduos saudáveis, enquanto a área sob a curva (AUC) dos metabolitos ácido, hidroxi e hidroxiácido aumentou 3, 4 e 21 vezes, respetivamente. A clearance renal destes metabolitos não ativos diminuiu 10 vezes. O metabolito hidroxiácido não revelou qualquer preocupação em termos de segurança nos estudos não clínicos. O brivaracetam não foi estudado em doentes submetidos a diálise (see section 4.2).

Compromisso hepático

Um estudo farmacocinético em doentes com cirrose hepática (classes A, B e C de Child-Pugh) demonstrou aumentos idênticos na exposição ao brivaracetam independentes da gravidade da doença (50 %, 57 % e 59 %), em relação ao grupo de controlo de indivíduos saudáveis do (ver secção 4.2).

Peso corporal

Foi estimada uma redução de 40 % nas concentrações plasmáticas em estado estacionário para o intervalo de peso corporal desde 46 kg até 115 kg. No entanto, esta diferença não é considerada como clinicamente significativa.

Género

Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do brivaracetam por género.

Raça

Num modelo farmacocinético da população criado com doentes epiléticos, a farmacocinética do brivaracetam não foi significativamente alterada pela raça (Caucasiana, Asiática). O número de doentes de uma outra origem étnica foi limitado.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A CE50 (concentrações plasmáticas de brivaracetam correspondentes a 50 % do efeito máximo) foi estimada como sendo 0,57 mg/L. Esta concentração plasmática é ligeiramente superior à exposição

média obtida após doses de 50 mg/dia de brivaracetam. É obtida uma redução adicional na frequência das crises com o aumento da dose para 100 mg/dia e atingido um plateau para 200 mg/dia.

População pediátrica

Num estudo farmacocinético com um período de avaliação de 3 semanas e titulação crescente de 3 passos fixa semanalmente utilizando a solução oral de brivaracetam, foram avaliados 99 participantes com idades desde 1 mês a < 16 anos. O brivaracetam foi administrado em doses crescentes semanais de aproximadamente 1 mg/kg/dia, 2 mg/kg/dia e 4 mg/kg/dia. Todas as doses foram ajustadas conforme o peso corporal e não excederam o máximo de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia. No fim do período de avaliação, os participantes podem ter sido elegíveis para a inclusão num estudo de seguimento de longo prazo continuando na sua última dose recebida (ver secção 4.8). As concentrações plasmáticas foram proporcionais à dose em todos os grupos etários. Os modelos farmacocinéticos da população foram realizados com base em dados esparsos de concentração plasmática recolhidos no estudo FC de 3 semanas e no estudo de seguimento a longo prazo em curso. Foram incluídos na análise 232 doentes pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre os 2 meses e os 17 anos. A análise indicou que doses de 5,0 (pesos corporais de 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/dia (pesos corporais de 20-50 kg) produzem concentrações plasmáticas médias em estado estacionário idênticas às dos adultos sob terapêutica com 200 mg/dia. A depuração plasmática estimada foi de 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h para crianças com 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática foi estimada em 3,58 l/h em doentes adultos (70 kg de peso corporal).

Atualmente, não existem dados clínicos disponíveis em neonatos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos farmacológicos de segurança, as reações adversas predominantes foram associadas ao SNC (principalmente depressão transitória do SNC e diminuição da atividade locomotora espontânea) observadas em múltiplos (superiores a 50 vezes) da dose farmacologicamente ativa de brivaracetam, de 2 mg/kg. A capacidade de aprendizagem e a memória não foram afetadas.

Os resultados não observados nos ensaios clínicos mas observados nos estudos toxicológicos de dose repetida no cão para exposições idênticas à área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica, consistiram em efeitos hepáticos (principalmente porfiria). No entanto, os dados toxicológicos acumulados para o brivaracetam e para um composto com estrutura idêntica indicam que as alterações no fígado do cão desenvolveram-se através de mecanismos não relevantes para os seres humanos. Não foram observadas alterações nefastas no fígado em ratos e macacos após a administração crónica de brivaracetam para exposições 5 e 42 vezes a área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica. Em macacos, os sinais associados ao SNC (apatia, perda de equilíbrio, movimentos desajeitados) ocorreram para 64 vezes a C_{max} clínica, sendo que estes efeitos tornam-se menos aparentes com o decorrer do tempo.

Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica. Os estudos de carcinogenicidade não indicaram existir potencial oncogénico em ratos, enquanto o aumento de incidências de tumores hepatocelulares em ratinhos machos foram considerados como resultantes de um modo de acção não-genotóxico, associado à indução das enzimas ao nível hepático, do tipo fenobarbitona, conhecida como sendo um fenómeno específico dos roedores.

O brivaracetam não afetou a fertilidade masculina ou feminina e demonstrou não possuir potencial teratogénico tanto no rato como no coelho. A embriotoxicidade foi observada em coelhos para a dose tóxica materna de brivaracetam com um nível de exposição 8 vezes superior à área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica para a dose máxima recomendada. Em ratos fêmea, o brivaracetam demonstrou atravessar facilmente a placenta e ser excretado no leite materno com concentrações semelhantes às das concentrações plasmáticas maternas.

O brivaracetam não apresentou qualquer potencial para dependência em ratos.

Estudos em animais jovens

Em ratos jovens fêmea, os níveis de exposição ao brivaracetam de 6 a 15 vezes a área sob a curva (AUC) de concentrações plasmáticas de exposição clínica para a dose máxima recomendada induziu reações adversas ao nível do desenvolvimento (isto é, mortalidade, sinais clínicos, peso corporal diminuído e peso cerebral inferior). Não foram observadas reações adversas associadas às funções do SNC, nem alterações nos exames neuropatológicos e histopatológicos do cérebro. Nos cães jovens, as alterações induzidas pelo o brivaracetam em níveis de exposição 6 vezes superiores à área sob a curva (AUC) de concentrações plasmáticas de exposição clínica foram idênticas às observadas nos animais adultos. Não ocorreram reações adversas em qualquer uma das variáveis padrão de desenvolvimento ou de maturação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Croscarmellose de sódio
Monohidrato de lactose
Betadex
Lactose anidra
Estearato de magnésio

Revestimento

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (3350)
Talco

Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (E172)

Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)

Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película

Poli(álcool vinílico)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol (3350)

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película

- Embalagens de 14, 56 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PCTFE - Alumínio
- Embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PCTFE - Alumínio

Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película

- Embalagens de 14, 56 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PCTFE - Alumínio
- Embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PCTFE - Alumínio

Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película

- Embalagens de 14, 56 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PCTFE - Alumínio
- Embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PCTFE - Alumínio

Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película

- Embalagens de 14, 56 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PCTFE - Alumínio
- Embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PCTFE - Alumínio

Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película

- Embalagens de 14, 56 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PCTFE - Alumínio
- Embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PCTFE - Alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2016
Data da última renovação: 09 de outubro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briviact 10 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 10 mg de brivaracetam.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ml de solução oral contém 168 mg de sorbitol (E420), 1 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218) e um máximo de 5,5 mg de propilenoglicol (E1520).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido ligeiramente viscoso, incolor a amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Briviact está indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de crises com início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com epilepsia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O médico deverá prescrever a formulação e a dosagem mais apropriadas de acordo com o peso e a dose. Recomenda-se ao pai/mãe ou prestador de cuidados que administrem Briviact solução oral com o dispositivo de medição (seringa doseadora para uso oral de 10 ml ou 5 ml) fornecido na cartonagem.

A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade está resumida na tabela seguinte. A dose deve ser administrada em duas doses igualmente divididas, com cerca de 12 horas de intervalo.

Dose inicial recomendada	Dose de manutenção recomendada	Intervalo posológico terapêutico*
<u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos</u>		
50 mg/dia (ou 100 mg/dia)**	100 mg/dia	50 - 200 mg/dia
<u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg</u>		
1 mg/kg/dia (até 2 mg/kg/dia)**	2 mg/kg/dia	1 – 4 mg/kg/dia
<u>Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg</u>		
1 mg/kg/dia (até 2,5 mg/kg/dia)**	2,5 mg/kg/dia	1 – 5 mg/kg/dia

* Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada dentro do intervalo posológico eficaz.

**** Com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises.**

Adultos

A dose de início recomendada é de 50 mg/dia ou 100 mg/dia, de acordo com a avaliação do médico para a redução de crises pretendida face aos potenciais efeitos secundários. A dose pode ser ajustada em função da resposta individual e tolerância do doente para um intervalo de dose eficaz de 50 mg/dia até 200 mg/dia.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg

A dose inicial recomendada é de 50 mg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado a 100 mg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 100 mg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 50 mg/dia a 200 mg/dia.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado com doses até 2 mg/kg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 2 mg/kg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 1 mg/kg/dia a 4 mg/kg/dia.

Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado com doses até 2,5 mg/kg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 2,5 mg/kg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 1 mg/kg/dia a 5 mg/kg/dia.

A dose por toma para cada doente deverá ser calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Volume por administração (ml)} = [\text{peso (kg)} \times \text{dose diária (mg/kg/dia)}] \times 0,05$$

A solução oral de Briviact é fornecida com:

- uma seringa de 5 ml (marcas de graduação azuis) graduada a cada incremento de 0,1 ml (cada incremento de 0,1 ml corresponde a 1 mg de brivaracetam). São apresentadas graduações adicionais a 0,25 ml e 0,75 ml a partir de 0,25 ml até 5 ml.
- uma seringa de 10 ml (marcas de graduação pretas) graduada em incrementos de 0,25 ml (cada incremento de 0,25 ml corresponde a 2,5 mg de brivaracetam).

O médico deve instruir o doente sobre a seringa apropriada a utilizar.

Se a dose calculada por toma for de 5 mg (0,5 ml) ou mais e até 50 mg (5 ml), deve ser utilizada a seringa oral de 5 ml.

Se a dose calculada por toma for superior a 50 mg (5 ml), deve ser utilizada a seringa oral maior de 10 ml.

A dose calculada deve ser arredondada para o incremento graduado mais próximo. Se a dose calculada for equidistante entre dois incrementos graduados, deve ser utilizado o maior incremento graduado.

A tabela abaixo fornece exemplos de volumes de solução oral por toma dependendo da dose prescrita e peso corporal. O volume preciso de solução oral deverá ser calculado de acordo com o peso corporal exato da criança.

Note-se que a dosagem está limitada às graduações disponíveis das seringas. Por exemplo, para um doente que necessita de uma dose de 2,15 ml, o volume aplicado tem de ser arredondado para 2,2 ml, uma vez que a seringa de 5 ml só pode fornecer 2,1 ml ou 2,2 ml. Da mesma forma, um volume de 1,13 ml teria de ser arredondado para um volume de 1,1 ml.

Volumes de solução oral a tomar por administração para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos				
Dose prescrita	Para uma dose de 50 mg/dia 25 mg/toma	Para uma dose de 100 mg/dia 50 mg/toma	Para uma dose de 150 mg/dia 75 mg/toma	Para uma dose de 200 mg/dia 100 mg/toma
Seringa recomendada	5 ml		10 ml	
Peso	Volume administrado		Volume administrado	
Igual ou superior a 50 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

Volumes de solução oral a tomar por administração para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg				
Dose prescrita	Para uma dose de 1 mg/kg/dia 0,05 ml/kg/toma (correspondente a 0,5 mg/kg/toma)	Para uma dose de 2 mg/kg/dia 0,1 ml/kg/toma (correspondente a 1 mg/kg/toma)	Para uma dose de 3 mg/kg/dia 0,15 ml/kg/toma (correspondente a 1,5 mg/kg/toma)	Para uma dose de 4 mg/kg/dia 0,2 ml/kg/toma (correspondente a 2 mg/kg/toma)
Seringa recomendada	5 ml		5 ml ou 10 ml*	
Peso	Volume administrado		Volume administrado	
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)
* Para volumes superiores a 5 ml e até 10 ml, o doente deverá receber instruções para utilizar a seringa oral de 10 ml				

Volumes de solução oral a tomar por administração para crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg					
Dose prescrita	<i>Para uma dose de 1 mg/kg/dia</i> 0,05 ml/kg/toma (corresponde a 0,5 mg/kg/toma)	<i>Para uma dose de 2,5 mg/kg/dia</i> 0,125 ml/kg/toma (correspondente a 1,25 mg/kg/toma)	<i>Para uma dose de 3 mg/kg/dia</i> 0,15 ml/kg/toma (correspondente a 1,5 mg/kg/toma)	<i>Para uma dose de 4 mg/kg/dia</i> 0,2 ml/kg/toma (correspondente a 2 mg/kg/toma)	<i>Para uma dose de 5 mg/kg/dia</i> 0,25 ml/kg/toma (correspondente a 2,5 mg/kg/toma)
Seringa recomendada: 5 ml					
Peso	Volume administrado				
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)

Doses omitidas

Se os doentes falharem uma dose ou mais, recomenda-se que tomem uma dose única logo que se lembrem e tomem a dose seguinte à hora habitual da manhã ou da noite. Isto pode evitar que a concentração plasmática de brivaracetam diminua para níveis inferiores aos de eficácia e prevenir a ocorrência de crises repentinas.

Descontinuação

Para doentes a partir dos 16 anos de idade, se o brivaracetam necessitar de ser descontinuado, recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente através de reduções semanais de 50 mg/dia.

Para doentes com idade inferior a 16 anos, se o brivaracetam necessitar de ser descontinuado, recomenda-se que a dose seja reduzida para, no máximo, metade da dose todas as semanas, até ser atingida uma dose de 1 mg/kg/dia (para doentes com peso corporal inferior a 50 kg) ou 50 mg/dia (para doentes com peso corporal igual ou superior a 50 kg).

Após 1 semana de tratamento com 50 mg/dia, é recomendada uma semana final de tratamento com a dose de 20 mg/dia.

Populações especiais

Idosos (igual ou superior a 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

A experiência clínica em doentes com idade ≥ 65 anos é limitada.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso da função renal (ver secção 5.2). O brivaracetam não é recomendado em doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise devido à ausência de dados. Com base em dados em adultos, não é necessário ajuste de dose em doentes pediátricos com insuficiência renal. Não estão disponíveis dados clínicos em doentes pediátricos com compromisso renal.

Compromisso hepático

A exposição ao brivaracetam aumentou em doentes adultos com doença hepática crónica. Em doentes com compromisso hepático, são recomendadas as seguintes doses ajustadas, administradas em 2 doses divididas, com aproximadamente 12 horas de intervalo, para todos os estádios do compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2). Não estão disponíveis dados clínicos em doentes pediátricos com compromisso hepático.

Idade e peso corporal	Dose inicial recomendada	Dose diária máxima recomendada
Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos	50 mg/dia	150 mg/dia
Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg	1 mg/kg/dia	3 mg/kg/dia
Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg	1 mg/kg/dia	4 mg/kg/dia

Doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade

Não foi ainda estabelecida a eficácia de brivaracetam em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8, 5.1 e 5.2 mas não é possível recomendar uma determinada posologia.

Modo de administração

A solução oral de Brivaracetam pode ser diluída antes da administração e ingerida com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Pode ser utilizado uma sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia na administração de solução oral de brivaracetam.

Briviact solução oral é fornecido com uma seringa de dosagem oral de 5 ml e uma de 10 ml com o respetivo adaptador.

No folheto informativo são fornecidas instruções de utilização.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outro derivado da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicidas

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicidas em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, incluindo brivaracetam, em diferentes indicações. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados por placebo, aleatorizados, com medicamentos antiepiléticos, também mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicidas. Não é conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o brivaracetam.

Por este motivo, os doentes devem ser monitorizados para sinais de ideação e comportamento suicidas e deve ser avaliada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e prestadores de cuidados) devem ser aconselhados a procurar ajuda médica se surgir algum sinal de ideação ou comportamento suicidas. Ver também a secção 4.8, dados pediátricos.

Compromisso hepático

Existem dados limitados para a utilização de brivaracetam em doentes com compromisso hepático pré-existente. Recomenda-se um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

Reações adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions- SCARs*)

Foram comunicadas reações adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions- SCARs*) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, associadas ao tratamento com brivaracetam. No momento da prescrição, os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto a reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas que sugiram estas reações, o brivaracetam deve ser retirado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Excipientes:

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por mililitro ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Intolerância à frutose

Este medicamento contém 168 mg de sorbitol (E420) em cada ml. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

Excipientes que podem causar intolerância

A solução oral contém parahidroxibenzoato de metilo (E218), que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Brivaracetam solução oral contém propilenoglicol (E1250).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação formais foram realizados apenas em adultos.

Interações farmacodinâmicas

Tratamento concomitante com levetiracetam

Nos ensaios clínicos, apesar do número ser limitado, não foram observados benefícios do brivaracetam versus placebo em doentes a tomar levetiracetam concomitantemente. Não foram observados problemas adicionais de segurança ou tolerabilidade (ver secção 5.1).

Interação com álcool

Num estudo farmacocinético e farmacodinâmico sobre a interação entre uma dose única de 200 mg de brivaracetam e uma perfusão contínua de etanol de 0,6 g/L em indivíduos saudáveis, não ocorreu interação farmacocinética, mas o brivaracetam aumentou o efeito do álcool sobre a função psicomotora, atenção e memória, aproximadamente para o dobro. A ingestão de brivaracetam com álcool não é recomendada.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética do brivaracetam

Os dados dos estudos *in vitro* sugerem que o brivaracetam tem um potencial de interação reduzido. A principal via de eliminação do brivaracetam é através da hidrólise CYP-independente. Uma segunda via de eliminação envolve a hidroxilação mediada pelo CYP2C19 (ver secção 5.2).

As concentrações plasmáticas de brivaracetam podem aumentar quando coadministrado com inibidores potentes do CYP2C19 (por exemplo, fluzonazole, fluvoxamina) mas o risco de uma interação mediada pelo CYP2C19 é considerada reduzida. Encontram-se disponíveis dados clínicos

limitados que indicam que a coadministração de canabidiol pode aumentar a exposição plasmática de brivaracetam, possivelmente através da inibição do CYP2C19, mas a relevância clínica dos mesmos é incerta.

Rifampicina

Em indivíduos saudáveis, a coadministração com o potente indutor enzimático rifampicina (600 mg/dia durante 5 dias), reduziu a área sob a curva das concentrações plasmáticas (AUC) de brivaracetam em 45 %. Os médicos devem considerar ajustar a dose de brivaracetam em doentes que iniciam ou terminam um tratamento com rifampicina.

Medicamentos antiepiléticos como potentes indutores enzimáticos

As concentrações plasmáticas de brivaracetam são reduzidas quando coadministrado com medicamentos antiepiléticos que são potentes indutores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) mas não é necessário ajustar a dose (ver tabela 1).

Outros indutores enzimáticos

Existem outros potentes indutores enzimáticos (tais como o hiperião (*Hypericum perforatum*)) podem também reduzir a exposição sistêmica ao brivaracetam. Deste modo, o início ou fim do tratamento com hiperião deve ser realizado com precaução.

Efeitos do brivaracetam sobre outros medicamentos

O brivaracetam nas doses de 50 mg ou 150 mg/dia não afetou a área sob a curva (AUC) do midazolam (metabolizado pelo CYP3A4). O risco de interações clinicamente significativas com o CYP3A4 é considerado reduzido.

Estudos *in vitro* demonstraram que o brivaracetam possui uma inibição reduzida ou inexistente das isoformas do CYP450 exceto para o CYP2C19. O brivaracetam pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 (por exemplo, lansoprazol, omeprazol, diazepam). Quando testado *in vitro*, o brivaracetam não induziu os enzimas CYP1A2 mas induziu o CYP3A4 e o CYP2B6. Nos estudos *in vivo*, não foi detetada indução do CYP3A4 (ver midazolam acima). A indução do CYP2B6 não foi investigada em estudos *in vivo* mas o brivaracetam pode reduzir as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 (por exemplo, efavirenz). Estudos de interação *in vitro*, destinados a determinar os potenciais efeitos inibitórios sobre os transportadores, concluíram que não existiram efeitos clinicamente significativos exceto para o OAT3. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam inibiu o OAT3 com uma concentração inibitória máxima média 42 vezes superior à C_{max} para a dose máxima clínica. O brivaracetam na dose de 200 mg/dia pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos transportados pelo OAT3.

Medicamentos antiepiléticos

As interações potenciais entre o brivaracetam (50 mg/dia a 200 mg/dia) e outros medicamentos antiepiléticos foram investigadas numa análise de grupo para as concentrações plasmáticas do medicamento de todos os estudos clínicos de fase 2-3 numa análise farmacocinética da população dos ensaios de fase 2-3 controlados por placebo, e em estudos de interação farmacológica (para os seguintes antiepiléticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e topiramato). O efeito da interação sobre as concentrações plasmáticas encontra-se resumido na tabela 1 (o aumento é indicado como “↑” e redução como “↓”, a área sob as concentrações plasmáticas versus curva do tempo como “AUC”, concentração máxima observada como C_{max}).

Tabela 1: Interações farmacocinéticas entre brivaracetam e outros medicamentos antiepiléticos

Medicamentos antiepiléticos coadministrados	Influência dos medicamentos antiepiléticos sobre as concentrações plasmáticas do brivaracetam	Influência do brivaracetam nas concentrações plasmáticas dos medicamentos antiepiléticos
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓	Carbamazepina - Nenhuma Epóxido de carbamazepina ↑ (Ver abaixo)

	Sem necessidade de ajuste de dose	Sem necessidade de ajuste de dose.
Clobazam	Sem informação disponível	Nenhuma
Clonazepam	Sem informação disponível	Nenhuma
Lacosamida	Sem informação disponível	Nenhuma
Lamotrigina	Nenhuma	Nenhuma
Levetiracetam	Nenhuma	Nenhuma
Oxcarbazepina	Nenhuma	Nenhuma (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Sem necessidade de ajuste de dose	Nenhuma ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Fenitoína	AUC 21 % ↓ Sem necessidade de ajuste de dose	Nenhuma
Pregabalina	Sem informação disponível	Nenhuma
Topiramato	Nenhuma	Nenhuma
Ácido valproico	Nenhuma	Nenhuma
Zonisamida	Sem informação disponível	Nenhuma

^a Com base num estudo que envolveu a administração de uma dose supratrapêutica de 400 mg/dia de brivaracetam.

Carbamazepina

O brivaracetam é um inibidor moderado reversível da epóxido hidrolase resultando num aumento da concentração do epóxido de carbamazepina, um metabolito ativo da carbamazepina. Em estudos clínicos controlados, as concentrações plasmáticas do epóxido de carbamazepina aumentaram em média 37 %, 62 % e 98 % com reduzida variabilidade para doses de brivaracetam de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente. Não foram observados riscos de segurança. Não ocorreu efeito aditivo com brivaracetam e valproato sobre a área sob a curva (AUC) do epóxido de carbamazepina.

Contracetivos orais

A coadministração de brivaracetam (100 mg/dia) com contracetivos orais contendo etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) não influenciou a farmacocinética de qualquer das substâncias. Quando o brivaracetam foi coadministrado na dose de 400 mg/dia (duas vezes a dose máxima diária recomendada) com um contracetivo oral contendo etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), foi observada uma redução nas áreas sob a curva (AUC) do estrogénio e da progestina, de 27 % e 23 %, respectivamente, sem impacto na supressão da ovulação. Em geral, não ocorreram alterações nos perfis concentração-tempo para os marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) e globulina de ligação à hormona sexual (SHBG).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Os médicos devem falar sobre o planeamento familiar e contraceção em mulheres com potencial para engravidar sob terapêutica com brivaracetam (ver Gravidez).

Se uma mulher decidir engravidar, a utilização de brivaracetam deve ser cuidadosamente reavaliada.

Gravidez

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Para todos os medicamentos antiepiléticos, foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia tratada, a prevalência de malformações é duas a três superiores em relação à taxa de

aproximadamente 3 % na população geral. Na população tratada, foi detetado um aumento de malformações com a politerapêutica, contudo, não foi possível elucidar a extensão em que o tratamento e/ou doença é responsável. A descontinuação do tratamento antiepilético pode resultar na exacerbação da doença, a qual poderá ser prejudicial para a mãe e o feto.

Risco associado ao brivaracetam

Os dados sobre a utilização do brivaracetam em mulheres grávidas são limitados. Não existem dados sobre a passagem através da placenta nos seres humanos, mas o brivaracetam demonstrou atravessar imediatamente a placenta em ratos (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. Estudos em animais não detetaram qualquer potencial teratogénico do brivaracetam (ver secção 5.3).

Em ensaios clínicos, o brivaracetam foi utilizado como terapêutica adjuvante e, quando utilizado com a carbamazepina, induziu um aumento relacionado com a dose na concentração de um metabolito ativo, o epóxido de carbamazepina, (ver secção 4.5). Os dados disponíveis são insuficientes para determinar o significado clínico deste efeito na gravidez.

Como medida de precaução, o brivaracetam não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que seja justificado clinicamente (isto é, se o benefício para a mãe compensar de forma evidente o risco potencial para o feto).

Amamentação

O brivaracetam é excretado no leite materno humano. A descontinuação da amamentação ou a descontinuação do brivaracetam deve ser decidida com base no benefício do medicamento para a mãe. No caso de coadministração de brivaracetam e carbamazepina, a quantidade de epóxido de carbamazepina excretado no leite materno poderá aumentar. A informação disponível é insuficiente para determinar o significado clínico.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do brivaracetam na fertilidade dos seres humanos. Nos ratos fêmea, não ocorreu nenhum efeito sobre a fertilidade com o brivaracetam (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Brivaracetam possui uma influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Devido às possíveis diferenças na sensibilidade individual, alguns doentes podem sentir sonolência, tonturas e outros sintomas associados ao sistema nervoso central (CNS). Os doentes devem ser informados no sentido de não conduzirem um veículo ou operarem outras máquinas potencialmente perigosas até encontrarem-se familiarizados com os efeitos do brivaracetam sobre a capacidade de realizar essas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência (>10 %) com o tratamento com brivaracetam foram: sonolência (14,3 %) e tonturas (11,0 %). Estas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada. A sonolência e a fadiga foram notificadas com maior incidência com o aumento da dose.

A taxa de descontinuação devido às reações adversas foi de 3,5 %, 3,4 % e 4,0 % para doentes aleatorizados para o brivaracetam nas doses respetivas de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia e 1,7 % para doentes aleatorizados para o placebo. As reações adversas que resultaram mais frequentemente na descontinuação da terapêutica do brivaracetam foram tonturas (0,8 %) e convulsões (0,8 %).

Tabela com lista de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas são identificadas com base na revisão da base de dados de segurança de três estudos controlados por placebo, de dose fixa, em participantes com idade ≥ 16 anos e da experiência pós-comercialização, de acordo com a Classe de Sistema de Órgão e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequências.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Frequentes	Gripe
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade tipo I
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, ansiedade, insónia, irritabilidade
	Pouco frequentes	Ideação suicida, perturbação psicótica, agressão, agitação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas, sonolência
	Frequentes	Convulsões, vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Infecções respiratórias do trato respiratório superior, tosse
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, vômitos, obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecida	Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga

⁽¹⁾ Reações adversas comunicadas na experiência pós-comercialização.

Descrição das reações adversas selecionadas

Foi reportada neutropenia em 0,5 % (6/1.099) dos doentes com brivaracetam e 0 % (0/459) nos doentes com placebo. Quatro destes indivíduos apresentaram diminuição das contagens de neutrófilos no início do tratamento e reduções adicionais nas contagens de neutrófilos após o início do tratamento com brivaracetam. Nenhum dos 6 casos de neutropenia foi grave, exigiu algum tratamento específico ou contribuiu para a descontinuação do brivaracetam e nenhum foi associado a infeções.

A ideação suicida foi reportada em 0,3 % (3/1.099) dos doentes com brivaracetam e 0,7 % (3/459) nos doentes com placebo. Nos ensaios clínicos de curta duração com brivaracetam em doentes com epilepsia, não ocorreram casos de suicídio nem de tentativa de suicídio, contudo, ambos foram reportados em estudos de extensão sem ocultação (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações sugestivas de hipersensibilidade imediata (tipo I) num pequeno número de doentes tratados com brivaracetam (9/3022) durante o desenvolvimento clínico.

População pediátrica

O perfil de segurança do brivaracetam observado em crianças a partir de 1 mês de idade foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Nos estudos em regime aberto, não controlados, de longo prazo, a ideação suicida foi reportada em 4,7% dos doentes pediátricos (avaliada a partir dos seis anos, mais frequente em adolescentes), comparativamente com 2,4% nos adultos e, as perturbações comportamentais, foram reportadas em 24,8% dos doentes pediátricos, comparativamente com 15,1% nos adultos. A maioria dos eventos foi de intensidade ligeira ou moderada, não foram graves e não levaram à descontinuação do medicamento do estudo. Uma reação adversa adicional notificada em crianças foi hiperatividade psicomotora (4,7%).

Não foi identificado nenhum padrão específico de acontecimentos adversos (AA) em crianças a partir de 1 mês até < 4 anos de idade quando comparado com grupos etários pediátricos mais velhos. Não foi identificada qualquer informação de segurança significativa que indique a incidência crescente de um determinado AA neste grupo etário. Uma vez que os dados sobre crianças com menos de 2 anos de idade são limitados, o brivaracetam não se encontra indicado neste grupo etário. Os dados clínicos para recém-nascidos são limitados.

Idosos

Dos 130 doentes idosos envolvidos na fase 2/3 do programa de desenvolvimento do brivaracetam (44 com epilepsia), 100 tinham a idade de 65-74 anos e 30 tinham a idade de 75-84 anos. O perfil de segurança nos doentes idosos aparenta ser idêntico ao observado nos doentes adultos jovens.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência clínica com a sobredosagem de brivaracetam nos seres humanos é limitada. Foi reportada sonolência e tonturas em indivíduos saudáveis a tomar uma dose única de 1.400 mg de brivaracetam.

As seguintes reações adversas foram notificadas com sobredosagem de brivaracetam: náusea, vertigem, perturbação do equilíbrio, ansiedade, fadiga, irritabilidade, agressividade, insónia, depressão e ideação suicida na experiência pós-comercialização. Em geral, as reações adversas associadas a sobredosagem de brivaracetam foram consistentes com as reações adversas conhecidas.

Tratamento da sobredosagem

Não existe antídoto para a sobredosagem com brivaracetam. O tratamento de uma sobredosagem deve incluir medidas gerais de suporte. Como menos de 10 % de brivaracetam é excretado na urina, não é esperado que a hemodiálise contribua de forma significativa para a depuração do brivaracetam (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX23

Mecanismo de ação

O brivaracetam exibe uma afinidade elevada e seletiva para a proteína 2A da vesícula sináptica (SV2A), uma glicoproteína transmembranar encontrada ao nível présináptico em neurónios e em células endócrinas. Apesar do mecanismo exato desta proteína permanecer desconhecido, foi demonstrado que modula a exocitose dos neurotransmissores. Estima-se que a ligação à SV2A seja o mecanismo principal da atividade anticonvulsiva do brivaracetam.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do brivaracetam na terapêutica adjuvante das crises com início parcial (POS) foi demonstrada em 3 estudos clínicos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo, de dose fixa, em indivíduos com idade igual e superior a 16 anos. A dose diária de brivaracetam incidiu de 5 a 200 mg/dia ao longo destes estudos. Todos os estudos incluíam um período inicial de 8 semanas seguido de um período de tratamento de 12 semanas sem ajuste ascendente da dose. 1.558 doentes receberam o medicamento de estudo, dos quais 1.099 receberam brivaracetam. Os critérios de inclusão do estudo exigiam que os doentes tivessem crises de início parcial (POS) não controladas, apesar do tratamento com 1 ou 2 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Foi exigido que os doentes tivessem no mínimo 8 crises com início parcial (POS) durante o período inicial. Nos estudos de fase 3, as variáveis primárias foram a percentagem de redução na frequência das crises com início parcial (POS) em relação ao placebo e uma taxa de resposta de 50% na redução em 50% das crises com início parcial desde o início.

Os medicamentos antiepiléticos mais utilizados no momento do estudo foram a carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoína (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). A frequência média das crises no início dos 3 estudos foi de 9 crises durante 28 dias. A duração média da epilepsia nos doentes foi aproximadamente de 23 anos.

Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 2. Em geral, o brivaracetam foi eficaz para o tratamento adjuvante das crises com início parcial em doentes com a idade igual ou superior a 16 anos nas dosagens entre 50 mg/dia e 200 mg/dia.

Tabela 2: Principais Resultados de Eficácia para a Frequência das Convulsões com Início Parcial de 28 Dias

Estudo	Placebo	Brivaracetam		
		* Estatisticamente significativo (valor de p)		
		50 mg/dia	100 mg/dia	200 mg/dia
Estudo N01253 ⁽¹⁾				
	N = 96	N = 101		
Taxa de resposta de 50 %	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Estudo N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Taxa de resposta de 50 %	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Estudo N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Taxa de resposta de 50 %	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = doentes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose do medicamento testado

~ Dose não estudada

* Estatisticamente significativo

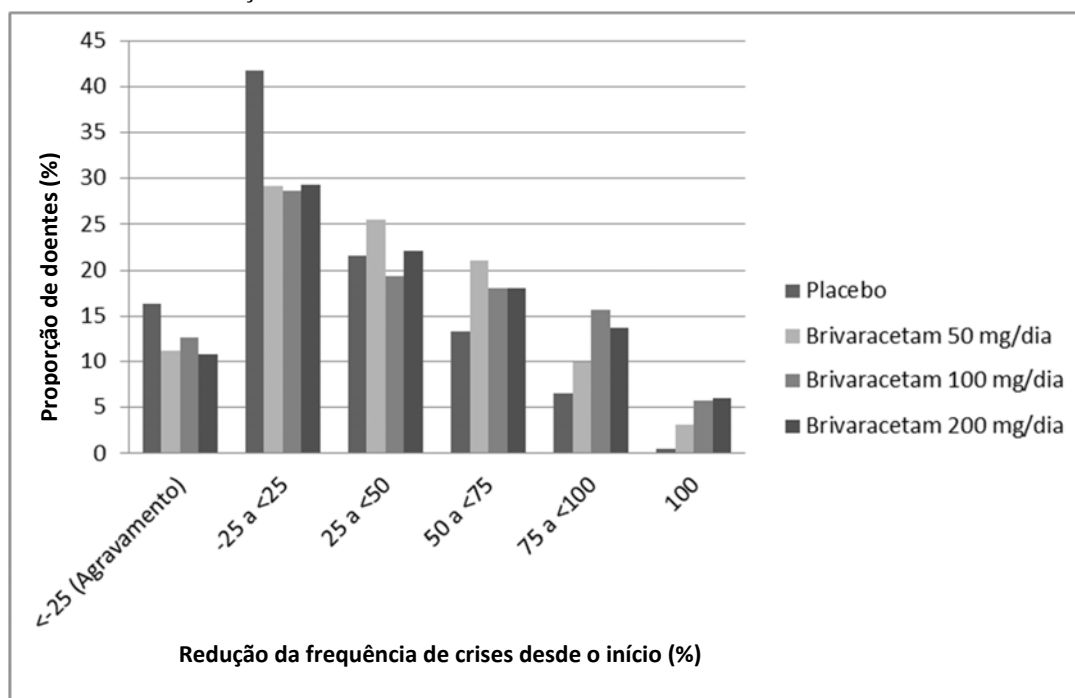
⁽¹⁾ Aproximadamente 20% dos doentes encontravam-se sob medicação concomitante com levetiracetam

⁽²⁾ De acordo com o procedimento do teste sequencial, a variável primária para o N01252 não atingiu um significado estatístico. A dose de 100 mg/dia foi nominalmente significativa.

Nos estudos clínicos, a redução na frequência de crises em relação ao placebo foi superior com a dose de 100 mg/dia em relação a 50 mg/dia. Apesar dos aumentos dependentes das doses na incidência da sonolência e fadiga, o brivaracetam a 50 mg/dia e 100 mg/dia demonstraram ter um perfil de segurança idêntico, incluindo as reações adversas associadas ao CNS e à utilização de longa duração.

A figura 1 apresenta a percentagem de doentes (excluindo os doentes com medicação concomitante com levetiracetam) por categoria de redução da frequência das crises com início parcial (POS) desde o início durante os 28 dias em todos os 3 ensaios. Os doentes com um aumento inicial das crises parciais (POS) superior a 25 % são identificados como “Agravamento”. Os doentes com uma melhoria na percentagem de redução da frequência das crises com início parcial (POS) desde o início são apresentados nas 4 categorias mais à direita. As percentagens de doentes com reduções de pelo menos 50 % na frequência das crises foi 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % e 37,8 % para o placebo, para 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente.

Figura 1: *Proporção de doentes por categoria de resposta às crises para o brivaracetam e placebo durante 12 semanas ao longo dos três estudos clínicos piloto com dupla ocultação*



Numa análise de grupo dos três estudos clínicos piloto, não foram observadas diferenças na eficácia (medida como da taxa de resposta de 50%) para o intervalo de dose de 50 mg/dia a 200 mg/dia quando o brivaracetam é combinado com medicamentos antiepiléticos indutores ou não indutores. Nos ensaios clínicos, 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) e 4,0 % (10/249) dos doentes com brivaracetam a 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente, estiveram livres de crises durante um período de tratamento de 12 semanas quando comparados com 0,5 % (2/418) com o placebo.

Foi observada uma melhoria na média da percentagem de redução da frequência de crises para 28 dias em doentes com crises do tipo IC (crises tónico-clónicas com generalização secundária) no início do tratamento com brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) e 82,1 % (n=75) dos doentes com brivaracetam a 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente, quando comparados com o placebo 33,3 % (n=115)).

A eficácia do brivaracetam em monoterapia não foi estabelecida. O brivaracetam não é recomendado para utilização em monoterapia.

Tratamento com levetiracetam

Em dois estudos clínicos de fase 3, aleatorizados, controlados com placebo, o levetiracetam foi administrado como antiepilético concomitante em aproximadamente 20 % dos doentes. Apesar do número de indivíduos ser limitado, não foi observado benefício do brivaracetam versus placebo em doentes a utilizar levetiracetam concomitantemente, o que pode refletir a competição no local de ligação da SV2A. Não foram observados problemas de segurança ou tolerabilidade adicionais.

Num terceiro estudo, a análise pré-especificada demonstrou uma eficácia em relação ao placebo para as doses de 100 mg/dia e 200 mg/dia, em doentes com exposição prévia ao levetiracetam. A eficácia reduzida observada nestes doentes, quando comparada com os doentes não expostos anteriormente ao levetiracetam, foi provavelmente devido ao elevado número de antiepiléticos previamente utilizados e à elevada frequência de crises no início do tratamento.

Doentes idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Os três estudos clínicos piloto, com dupla ocultação, controlados com placebo, incluíram 38 doentes idosos com idade entre os 65 e 80 anos. Apesar dos dados serem limitados, a eficácia foi comparável aos dos indivíduos mais jovens.

Estudos de extensão sem ocultação

Ao longo de todos os estudos, 81,7 % dos doentes que completaram os ensaios aleatorizados foram incluídos em estudos de extensão sem ocultação de longa duração. Desde a entrada nos estudos com ocultação, 5,3 % dos doentes expostos ao brivaracetam durante 6 meses (n=1.500) estiveram livres de crises quando comparados com 4,6 % e 3,7 % dos indivíduos expostos durante 12 meses (n=1.188) e 24 meses (n=847), respetivamente. No entanto, como uma proporção elevada de indivíduos (26 %) descontinuou o tratamento desde os estudos sem ocultação devido à ausência de eficácia, pode ter ocorrido um viés de seleção, uma vez que os indivíduos que continuaram o estudo responderam melhor do que os que terminaram prematuramente.

Nos doentes que foram acompanhados nos estudos de extensão sem ocultação até 8 anos, o perfil de segurança foi idêntico ao observado nos estudos clínicos controlados por placebo de curta duração.

População pediátrica

Em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, as crises parciais têm uma fisiopatologia semelhante à dos adolescentes e adultos. A experiência com medicamentos para a epilepsia sugere que os resultados dos estudos de eficácia realizados em adultos podem ser extrapolados para crianças até 2 anos de idade desde que as adaptações posológicas pediátricas sejam estabelecidas e a segurança demonstrada (ver secções 5.2 e 4.8). As doses em doentes a partir de 2 anos de idade foram definidas por adaptações posológicas baseadas no peso que foram estabelecidas para atingir concentrações plasmáticas semelhantes às observadas em adultos que tomam doses eficazes (secção 5.2).

Um estudo de segurança de longo prazo, sem controlo e de regime aberto incluiu crianças (desde 1 mês de idade até menos de 16 anos) que continuaram o tratamento após a conclusão do estudo de FC (ver secção 5.2), crianças que continuaram o tratamento após a conclusão do estudo de segurança IV (intravenoso) e crianças diretamente incluídas no estudo de segurança. As crianças diretamente incluídas receberam uma dose inicial de brivaracetam de 1 mg/kg/dia e, dependendo da resposta e tolerabilidade, a dose foi aumentada até aos 5 mg/kg/dia duplicando a dose em intervalos semanais. Nenhuma criança recebeu uma dose superior a 200 mg/dia. Para crianças com peso igual ou superior a 50 kg, a dose inicial de brivaracetam foi de 50 mg/dia e, dependendo da resposta e tolerabilidade, a dose foi aumentada até um máximo de 200 mg/dia por incrementos semanais de 50 mg/dia.

Dos estudos conjuntos de segurança em regime aberto e de FC em terapêutica adjuvante, 186 crianças com POS na faixa etária de 1 mês < 16 anos de idade receberam brivaracetam, das quais 149 foram

tratadas durante ≥ 3 meses, 138 durante ≥ 6 meses, 123 durante ≥ 12 meses, 107 durante ≥ 24 meses e 90 durante ≥ 36 meses.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com brivaracetam em um ou mais subgrupos de população pediátrica na epilepsia com crises com início parcial (ver secção 4.2 para informações relativas à utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os comprimidos de brivaracetam, solução oral e solução para injeção intravenosa apresentam a mesma área sob a curva (AUC), enquanto a concentração plasmática máxima é ligeiramente superior após a administração intravenosa. O brivaracetam exibe uma farmacocinética linear e independente do tempo com variabilidade intra e interindividual reduzidas, e características de absorção completa, com muito reduzida ligação às proteínas, excreção renal após intensa biotransformação e metabolitos farmacologicamente inativos.

Absorção

O brivaracetam é absorvido rapidamente e completamente após administração oral e a biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 100 %. A $t_{\max}$ média para comprimidos ingeridos com alimentos é de 1 hora (o intervalo da $t_{\max}$ é de 0,25 a 3 h).

A coadministração com alimentos com níveis elevados de gordura reduziram a taxa de absorção ($t_{\max}$ média de 3 h) e reduziu a concentração plasmática máxima (37 % inferior) do brivaracetam, enquanto a extensão da absorção permaneceu sem alterações.

Distribuição

O brivaracetam liga-se de forma fraca (≤ 20 %) às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é 0,5 L/kg, valor este próximo do total de água corporal.

O brivaracetam possui uma elevada permeabilidade através das membranas celulares devido à sua lipofilidade (Log P).

Biotransformação

O brivaracetam é principalmente metabolizado por hidrólise do grupo amida para formar o ácido carboxílico correspondente (aproximadamente 60 % da eliminação) e secundariamente por hidroxilação da cadeia lateral propilo (aproximadamente 30 % da eliminação). A hidrólise do grupo amida que produz o metabolito ácido carboxílico (34 % da dose na urina) é mediado pela amidase hepática e extrahepática. Nos estudos *in vitro*, a hidroxilação do brivaracetam é principalmente mediada pelo CYP2C19. Ambos os metabolitos são posteriormente metabolizados formando um ácido hidroxilado comum formado predominantemente por hidroxilação da cadeia lateral do propilo no metabolito do ácido carboxílico (principalmente pelo CYP2C9). Nos estudos *in vivo*, em seres humanos com mutações ineficazes do CYP2C19, a produção do metabolito hidroxi é reduzido 10 vezes enquanto o brivaracetam é aumentado em 22 % ou 42 % em indivíduos com mutações num ou nos dois alelos. Os três metabolitos não são farmacologicamente ativos.

Eliminação

O brivaracetam é eliminado principalmente pelo metabolismo e excreção na urina. Mais de 95 % da dose, incluindo os metabolitos, é excretado na urina nas 72 horas após a ingestão. Menos de 1 % da dose é excretada nas fezes e menos de 10 % do brivaracetam é excretado de forma inalterada na urina. A semivida plasmática ($t_{1/2}$) terminal é aproximadamente de 9 horas. A clearance total do plasma nos doentes foi estimado em 3,6 L/h.

Linearidade

A farmacocinética é proporcional à dose desde os 10 mg até pelo menos aos 600 mg.

Interações com outros medicamentos

O brivaracetam é eliminado através de diferentes vias, incluindo excreção renal, hidrólise não mediada por CYP e oxidações mediadas por CYP. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não é um substrato da glicoproteína P (P-gp) humana, nem das proteínas multirresistentes MRP1 e MRP2, e provavelmente não é um polipéptido transportador aniónico não orgânico 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3.

Os estudos *in vitro* demonstraram que a disponibilidade do brivaracetam não deverá ser afetada de forma significativa por qualquer inibidor do CYP (ex. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não se comportou como um inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, ou dos transportadores P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1 nas concentrações clinicamente significativas. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não induziu o CYP1A2.

Farmacocinética nos grupos de doentes especiais

Idosos (igual ou superior a 65 anos)

Num estudo em doentes idosos (idades de 65 a 79 anos; com clearance da creatinina a 53 a 98 ml/min/1,73 m²) tratados com 400 mg/dia de brivaracetam administrados duas vezes ao dia, a semivida plasmática do brivaracetam foi 7,9 horas e 9,3 horas nos grupos com idades de 65 a 75 e >75 anos, respetivamente. A clearance plasmática no estado estacionário do brivaracetam foi idêntico (0,76 ml/min/kg) ao de indivíduos jovens saudáveis do género masculino (0,83 ml/min/kg) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Um estudo em indivíduos com compromisso renal grave (clearance da creatinina < 30 ml/min/1,73 m² e não requerendo diálise) revelou que a área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas do brivaracetam aumentou moderadamente (+21 %) em relação ao grupo de controlo de indivíduos saudáveis, enquanto a área sob a curva (AUC) dos metabolitos ácido, hidroxi e hidroxiácido aumentou 3, 4 e 21 vezes, respetivamente. A clearance renal destes metabolitos não ativos diminuiu 10 vezes. O metabolito hidroxiácido não revelou qualquer preocupação em termos de segurança nos estudos não clínicos. O brivaracetam não foi estudado em doentes submetidos a diálise (see section 4.2).

Compromisso hepático

Um estudo farmacocinético em doentes com cirrose hepática (classes A, B e C de Child-Pugh) demonstrou aumentos idênticos na exposição ao brivaracetam independentes da gravidade da doença (50 %, 57 % e 59 %), em relação ao grupo de controlo de indivíduos saudáveis do (ver secção 4.2).

Peso corporal

Foi estimada uma redução de 40 % nas concentrações plasmáticas em estado estacionário para o intervalo de peso corporal desde 46 kg até 115 kg. No entanto, esta diferença não é considerada como clinicamente significativa.

Género

Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do brivaracetam por género.

Raça

Num modelo farmacocinético da população criado com doentes epiléticos, a farmacocinética do brivaracetam não foi significativamente alterada pela raça (Caucasiana, Asiática). O número de doentes de uma outra origem étnica foi limitado.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A CE50 (concentrações plasmáticas de brivaracetam correspondentes a 50 % do efeito máximo) foi estimada como sendo 0,57 mg/L. Esta concentração plasmática é ligeiramente superior à exposição

média obtida após doses de 50 mg/dia de brivaracetam. É obtida uma redução adicional na frequência das crises com o aumento da dose para 100 mg/dia e atingido um plateau para 200 mg/dia.

População pediátrica

Num estudo farmacocinético com um período de avaliação de 3 semanas e titulação crescente de 3 passos fixa semanalmente utilizando a solução oral de brivaracetam, foram avaliados 99 participantes com idades desde 1 mês a < 16 anos. O brivaracetam foi administrado em doses crescentes semanais de aproximadamente 1 mg/kg/dia, 2 mg/kg/dia e 4 mg/kg/dia. Todas as doses foram ajustadas conforme o peso corporal e não excederam o máximo de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia. No fim do período de avaliação, os participantes podem ter sido elegíveis para a inclusão num estudo de seguimento de longo prazo continuando na sua última dose recebida (ver secção 4.8). As concentrações plasmáticas foram proporcionais à dose em todos os grupos etários. Os modelos farmacocinéticos da população foram realizados com base em dados esparsos de concentração plasmática recolhidos no estudo FC de 3 semanas e no estudo de seguimento a longo prazo em curso. Foram incluídos na análise 232 doentes pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre os 2 meses e os 17 anos. A análise indicou que doses de 5,0 (pesos corporais de 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/dia (pesos corporais de 20-50 kg) produzem concentrações plasmáticas médias em estado estacionário idênticas às dos adultos sob terapêutica com 200 mg/dia. A depuração plasmática estimada foi de 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h para crianças com 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática foi estimada em 3,58 l/h em doentes adultos (70 kg de peso corporal).

Atualmente, não existem dados clínicos disponíveis em neonatos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos farmacológicos de segurança, as reações adversas predominantes foram associadas ao SNC (principalmente depressão transitória do SNC e diminuição da atividade locomotora espontânea) observadas em múltiplos (superiores a 50 vezes) da dose farmacologicamente ativa de brivaracetam, de 2 mg/kg. A capacidade de aprendizagem e a memória não foram afetadas.

Os resultados não observados nos ensaios clínicos mas observados nos estudos toxicológicos de dose repetida no cão para exposições idênticas à área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica, consistiram em efeitos hepáticos (principalmente porfiria). No entanto, os dados toxicológicos acumulados para o brivaracetam e para um composto com estrutura idêntica indicam que as alterações no fígado do cão desenvolveram-se através de mecanismos não relevantes para os seres humanos. Não foram observadas alterações nefastas no fígado em ratos e macacos após a administração crónica de brivaracetam para exposições 5 e 42 vezes a área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica. Em macacos, os sinais associados ao SNC (apatia, perda de equilíbrio, movimentos desajeitados) ocorreram para 64 vezes a C_{max} clínica, sendo que estes efeitos tornam-se menos aparentes com o decorrer do tempo.

Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica. Os estudos de carcinogenicidade não indicaram existir potencial oncogénico em ratos, enquanto o aumento de incidências de tumores hepatocelulares em ratinhos machos foram considerados como resultantes de um modo de acção não-genotóxico, associado à indução das enzimas ao nível hepático, do tipo fenobarbitona, conhecida como sendo um fenómeno específico dos roedores.

O brivaracetam não afetou a fertilidade masculina ou feminina e demonstrou não possuir potencial teratogénico tanto no rato como no coelho. A embriotoxicidade foi observada em coelhos para a dose tóxica materna de brivaracetam com um nível de exposição 8 vezes superior à área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica para a dose máxima recomendada. Em ratos fêmea, o brivaracetam demonstrou atravessar facilmente a placenta e ser excretado no leite materno com concentrações semelhantes às das concentrações plasmáticas maternas.

O brivaracetam não apresentou qualquer potencial para dependência em ratos.

Estudos em animais jovens

Em ratos jovens fêmea, os níveis de exposição ao brivaracetam de 6 a 15 vezes a área sob a curva (AUC) de concentrações plasmáticas de exposição clínica para a dose máxima recomendada induziu reações adversas ao nível do desenvolvimento (isto é, mortalidade, sinais clínicos, peso corporal diminuído e peso cerebral inferior). Não foram observadas reações adversas associadas às funções do SNC, nem alterações nos exames neuropatológicos e histopatológicos do cérebro. Nos cães jovens, as alterações induzidas pelo o brivaracetam em níveis de exposição 6 vezes superiores à área sob a curva (AUC) de concentrações plasmáticas de exposição clínica foram idênticas às observadas nos animais adultos. Não ocorreram reações adversas em qualquer uma das variáveis padrão de desenvolvimento ou de maturação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Ácido cítrico anidro (para ajuste de pH)
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Carmelose de sódio
Sucralose
Sorbitol líquido (E420)
Glicerol (E422)
Aroma de framboesa (propilenoglicol (E1520) a 90 % - 98 %)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.
Após primeira abertura: 8 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro (tipo III) de cor âmbar de 300 ml com sistema de fecho branco (polipropileno) resistente à abertura por crianças, acondicionado numa embalagem contendo também uma seringa graduada oral de 5 ml (marcas de graduação azuis) e uma de 10 ml (marcas de graduação pretas) (polipropileno, polietileno) e um adaptador para a seringa (polietileno).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado, puro ou diluído, ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/021

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2016
Data da última renovação: 09 de outubro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briviact 10 mg/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 10 mg de brivaracetam

Cada frasco de 5 ml contém 50 mg de brivaracetam

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada ml de solução injetável/para perfusão contém 3,8 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável/para perfusão (injeção)

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Briviact está indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de crises com início parcial com ou sem generalização secundária em doentes adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com epilepsia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A solução injetável/para perfusão de brivaracetam é uma alternativa para os doentes nos quais a administração oral não é temporariamente possível. Não existe experiência com a administração intravenosa de brivaracetam duas vezes ao dia durante um período superior a 4 dias.

A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade está resumida na tabela seguinte. A dose deve ser administrada em duas doses igualmente divididas, com cerca de 12 horas de intervalo.

Dose inicial recomendada	Dose de manutenção recomendada	Intervalo posológico terapêutico*
<u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos</u>		
50 mg/dia (ou 100 mg/dia)**	100 mg/dia	50 - 200 mg/dia
<u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg</u>		
1 mg/kg/dia (até 2 mg/kg/dia)**	2 mg/kg/dia	1 – 4 mg/kg/dia
<u>Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg</u>		
1 mg/kg/dia (até 2,5 mg/kg/dia)**	2,5 mg/kg/dia	1 – 5 mg/kg/dia

* Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada dentro do intervalo posológico eficaz.

** Com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises.

Adultos

A administração do brivaracetam pode ser iniciado tanto por via intravenosa como por via oral.

Quando a administração oral é convertida para intravenosa ou *vice versa*, a dose total diária e a frequência de administração deve ser mantida.

A dose de início recomendada é de 50 mg/dia ou 100 mg/dia, de acordo com a avaliação do médico para a redução de crises pretendida face aos potenciais efeitos secundários. A dose pode ser ajustada em função da resposta individual e tolerância do doente para um intervalo de dose eficaz de 50 mg/dia até 200 mg/dia.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg

A dose inicial recomendada é de 50 mg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado a 100 mg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 100 mg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 50 mg/dia a 200 mg/dia.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado com doses até 2 mg/kg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 2 mg/kg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 1 mg/kg/dia a 4 mg/kg/dia.

Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia. O brivaracetam também pode ser iniciado com doses até 2,5 mg/kg/dia com base na avaliação médica da necessidade de controlo das crises. A dose de manutenção recomendada é de 2,5 mg/kg/dia. Com base na resposta individual do doente, a dose pode ser ajustada no intervalo posológico eficaz de 1 mg/kg/dia a 5 mg/kg/dia.

Doses omitidas

Se os doentes falharem uma dose ou mais, recomenda-se que tomem uma dose única logo que se lembrem e tomem a dose seguinte à hora habitual da manhã ou da noite. Isto pode evitar que a concentração plasmática de brivaracetam diminua para níveis inferiores aos de eficácia e prevenir a ocorrência de crises repentinas.

Descontinuação

Para doentes a partir dos 16 anos de idade, se o brivaracetam necessitar de ser descontinuado, recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente através de reduções semanais de 50 mg/dia.

Para doentes com idade inferior a 16 anos, se o brivaracetam necessitar de ser descontinuado, recomenda-se que a dose seja reduzida para, no máximo, metade da dose todas as semanas, até ser atingida uma dose de 1 mg/kg/dia (para doentes com peso corporal inferior a 50 kg) ou 50 mg/dia (para doentes com peso corporal igual ou superior a 50 kg).

Após 1 semana de tratamento com 50 mg/dia, é recomendada uma semana final de tratamento com a dose de 20 mg/dia.

Populações especiais

Idosos (igual ou superior a 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

A experiência clínica em doentes com idade ≥ 65 anos é limitada.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso da função renal (ver secção 5.2). O brivaracetam não é recomendado em doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise devido à ausência de dados.

Com base em dados em adultos, não é necessário o ajuste de dose em doentes pediátricos com insuficiência renal. Não estão disponíveis dados clínicos em doentes pediátricos com compromisso renal.

Compromisso hepático

A exposição ao brivaracetam aumentou em doentes adultos com doença hepática crónica. Em doentes com compromisso hepático, são recomendadas as seguintes doses ajustadas, administradas em 2 doses divididas, com aproximadamente 12 horas de intervalo, para todos os estádios do compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2). Não estão disponíveis dados clínicos em doentes pediátricos com compromisso hepático.

Idade e peso corporal	Dose inicial recomendada	Dose diária máxima recomendada
Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos	50 mg/dia	150 mg/dia
Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg	1 mg/kg/dia	3 mg/kg/dia
Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg	1 mg/kg/dia	4 mg/kg/dia

Doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade

Não foi ainda estabelecida a eficácia de brivaracetam em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8, 5.1 e 5.2 mas não é possível recomendar uma determinada posologia.

Modo de administração

- Bólus intravenoso: brivaracetam pode ser administrado como bólus intravenoso sem diluição.
- Perfusão intravenosa: brivaracetam pode ser diluído num diluente compatível e administrado por perfusão intravenosa durante 15 minutos (ver secção 6.6). Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

O brivaracetam solução injetável/para perfusão não foi estudado em bólus em situações graves; por exemplo, estado epiléptico e, portanto, não é recomendado nestas situações.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outro derivado da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicidas

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicidas em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, incluindo brivaracetam, em diferentes indicações. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados por placebo, aleatorizados, com medicamentos antiepiléticos, também mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicidas. Não é conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o brivaracetam.

Por este motivo, os doentes devem ser monitorizados para sinais de ideação e comportamento suicidas e deve ser avaliada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e prestadores de cuidados) devem ser aconselhados a procurar ajuda médica se surgir algum sinal de ideação ou comportamento suicidas. Ver também a secção 4.8, dados pediátricos.

Compromisso hepático

Existem dados limitados para a utilização de brivaracetam em doentes com compromisso hepático pré-existente. Recomenda-se um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

Reações adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions*- SCARs)

Foram comunicadas reações adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions*- SCARs) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, associadas ao tratamento com brivaracetam. No momento da prescrição, os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto a reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas que sugiram estas reações, o brivaracetam deve ser retirado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Excipientes

Este medicamento contém 19,1 mg de sódio por frasco, equivalente a 1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação formais foram realizados apenas em adultos.

Interações farmacodinâmicas

Tratamento concomitante com levetiracetam

Nos ensaios clínicos, apesar do número ser limitado, não foram observados benefícios do brivaracetam versus placebo em doentes a tomar levetiracetam concomitantemente. Não foram observados problemas adicionais de segurança ou tolerabilidade (ver secção 5.1).

Interação com álcool

Num estudo farmacocinético e farmacodinâmico sobre a interação entre uma dose única de 200 mg de brivaracetam e uma perfusão contínua de etanol de 0,6 g/L em indivíduos saudáveis, não ocorreu interação farmacocinética mas o brivaracetam aumentou o efeito do álcool sobre a função psicomotora, atenção e memória, aproximadamente para o dobro. A ingestão de brivaracetam com álcool não é recomendada.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética do brivaracetam

Os dados dos estudos *in vitro* sugerem que o brivaracetam tem um potencial de interação reduzido. A principal via de eliminação do brivaracetam é através da hidrólise CYP-independente. Uma segunda via de eliminação envolve a hidroxilação mediada pelo CYP2C19 (ver secção 5.2).

As concentrações plasmáticas de brivaracetam podem aumentar quando coadministrado com inibidores potentes do CYP2C19 (por exemplo, fluzonazole, fluvoxamina) mas o risco de uma interação mediada pelo CYP2C19 é considerada reduzida. Encontram-se disponíveis dados clínicos limitados que indicam que a coadministração de canabidiol pode aumentar a exposição plasmática de brivaracetam, possivelmente através da inibição do CYP2C19, mas a relevância clínica dos mesmos é incerta.

Rifampicina

Em indivíduos saudáveis, a coadministração com o potente indutor enzimático rifampicina (600 mg/dia durante 5 dias), reduziu a área sob a curva das concentrações plasmáticas (AUC) de brivaracetam em 45 %. Os médicos devem considerar ajustar a dose de brivaracetam em doentes que iniciam ou terminam um tratamento com rifampicina.

Medicamentos antiepiléticos como potentes indutores enzimáticos

As concentrações plasmáticas de brivaracetam são reduzidas quando coadministrado com medicamentos antiepiléticos que são potentes indutores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) mas não é necessário ajustar a dose (ver tabela 1).

Outros indutores enzimáticos

Existem outros potentes indutores enzimáticos (tais como o hipericão (*Hypericum perforatum*)) podem também reduzir a exposição sistêmica ao brivaracetam. Deste modo, o início ou fim do tratamento com hipericão deve ser realizado com precaução.

Efeitos do brivaracetam sobre outros medicamentos

O brivaracetam nas doses de 50 mg ou 150 mg/dia não afetou a área sob a curva (AUC) do midazolam (metabolizado pelo CYP3A4). O risco de interações clinicamente significativas com o CYP3A4 é considerado reduzido.

Estudos *in vitro* demonstraram que o brivaracetam possui uma inibição reduzida ou inexistente das isoformas do CYP450 exceto para o CYP2C19. O brivaracetam pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 (por exemplo, lansoprazol, omeprazol, diazepam). Quando testado *in vitro*, o brivaracetam não induziu os enzimas CYP1A2 mas induziu o CYP3A4 e o CYP2B6. Nos estudos *in vivo*, não foi detetada indução do CYP3A4 (ver midazolam acima). A indução do CYP2B6 não foi investigada em estudos *in vivo* mas o brivaracetam pode reduzir as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 (por exemplo, efavirenz). Estudos de interação *in vitro*, destinados a determinar os potenciais efeitos inibitórios sobre os transportadores, concluíram que não existiram efeitos clinicamente significativos exceto para o OAT3. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam inibiu o OAT3 com uma concentração inibitória máxima média 42 vezes superior à C_{max} para a dose máxima clínica. O brivaracetam na dose de 200 mg/dia pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos transportados pelo OAT3.

Medicamentos antiepiléticos

As interações potenciais entre o brivaracetam (50 mg/dia a 200 mg/dia) e outros medicamentos antiepiléticos foram investigadas numa análise de grupo para as concentrações plasmáticas do medicamento de todos os estudos clínicos de fase 2-3 numa análise farmacocinética da população dos ensaios de fase 2-3 controlados por placebo, e em estudos de interação farmacológica (para os seguintes antiepiléticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e topiramato). O efeito da interação sobre as concentrações plasmáticas encontra-se resumido na tabela 1 (o aumento é indicado como “↑” e redução como “↓”, a área sob as concentrações plasmáticas versus curva do tempo como “AUC”, concentração máxima observada como C_{max}).

Tabela 1: Interações farmacocinéticas entre brivaracetam e outros medicamentos antiepiléticos

Medicamentos antiepiléticos coadministrados	Influência dos medicamentos antiepiléticos sobre as concentrações plasmáticas do brivaracetam	Influência do brivaracetam nas concentrações plasmáticas dos medicamentos antiepiléticos
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Sem necessidade de ajuste de dose	Carbamazepina - Nenhuma Epóxido de carbamazepina ↑ (Ver abaixo) Sem necessidade de ajuste de dose.
Clobazam	Sem informação disponível	Nenhuma
Clonazepam	Sem informação disponível	Nenhuma
Lacosamida	Sem informação disponível	Nenhuma
Lamotrigina	Nenhuma	Nenhuma
Levetiracetam	Nenhuma	Nenhuma
Oxcarbazepina	Nenhuma	Nenhuma (derivado monohidroxi, MHD)

Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Sem necessidade de ajuste de dose	Nenhuma ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Fenitoína	AUC 21 % ↓ Sem necessidade de ajuste de dose	Nenhuma
Pregabalina	Sem informação disponível	Nenhuma
Topiramato	Nenhuma	Nenhuma
Ácido valpróico	Nenhuma	Nenhuma
Zonisamida	Sem informação disponível	Nenhuma

^a Com base num estudo que envolveu a administração de uma dose supratrapêutica de 400 mg/dia de brivaracetam.

Carbamazepina

O brivaracetam é um inibidor moderado reversível da epóxido hidrolase resultando num aumento da concentração do epóxido de carbamazepina, um metabolito ativo da carbamazepina. Em estudos clínicos controlados, as concentrações plasmáticas do epóxido de carbamazepina aumentaram em média 37 %, 62 % e 98 % com reduzida variabilidade para doses de brivaracetam de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente. Não foram observados riscos de segurança. Não ocorreu efeito aditivo com brivaracetam e valproato sobre a área sob a curva (AUC) do epóxido de carbamazepina.

Contracetivos orais

A coadministração de brivaracetam (100 mg/dia) com contracetivos orais contendo etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) não influenciou a farmacocinética de qualquer das substâncias. Quando o brivaracetam foi coadministrado na dose de 400 mg/dia (duas vezes a dose máxima diária recomendada) com um contracetivo oral contendo etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), foi observada uma redução nas áreas sob a curva (AUC) do estrogénio e da progestina, de 27 % e 23 %, respetivamente, sem impacto na supressão da ovulação. Em geral, não ocorreram alterações nos perfis concentração-tempo para os marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) e globulina de ligação à hormona sexual (SHBG).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Os médicos devem falar sobre o planeamento familiar e contraceção em mulheres com potencial para engravidar sob terapêutica com brivaracetam (ver Gravidez).

Se uma mulher decidir engravidar, a utilização de brivaracetam deve ser cuidadosamente reavaliada.

Gravidez

Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Para todos os medicamentos antiepiléticos, foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia tratada, a prevalência de malformações é duas a três superiores em relação à taxa de aproximadamente 3 % na população geral. Na população tratada, foi detetado um aumento de malformações com a politerapêutica, contudo, não foi possível elucidar a extensão em que o tratamento e/ou doença é responsável. A descontinuação do tratamento antiepilético pode resultar na exacerbação da doença, a qual poderá ser prejudicial para a mãe e o feto.

Risco associado ao brivaracetam

Os dados sobre a utilização do brivaracetam em mulheres grávidas são limitados. Não existem dados sobre a passagem através da placenta nos seres humanos, mas o brivaracetam demonstrou atravessar imediatamente a placenta em ratos (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é

desconhecido. Estudos em animais não detetaram qualquer potencial teratogénico do brivaracetam (ver secção 5.3).

Em ensaios clínicos, o brivaracetam foi utilizado como terapêutica adjuvante e, quando utilizado com a carbamazepina, induziu um aumento relacionado com a dose na concentração de um metabolito ativo, o epóxido de carbamazepina, (ver secção 4.5). Os dados disponíveis são insuficientes para determinar o significado clínico deste efeito na gravidez.

Como medida de precaução, o brivaracetam não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que seja justificado clinicamente (isto é, se o benefício para a mãe compensar de forma evidente o risco potencial para o feto).

Amamentação

O brivaracetam é excretado no leite materno humano. A descontinuação da amamentação ou a descontinuação do brivaracetam deve ser decidida com base no benefício do medicamento para a mãe. No caso de coadministração de brivaracetam e carbamazepina, a quantidade de epóxido de carbamazepina excretado no leite materno poderá aumentar. A informação disponível é insuficiente para determinar o significado clínico.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do brivaracetam na fertilidade dos seres humanos. Nos ratos fêmea, não ocorreu nenhum efeito sobre a fertilidade com o brivaracetam (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Brivaracetam possui uma influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Devido às possíveis diferenças na sensibilidade individual, alguns doentes podem sentir sonolência, tonturas e outros sintomas associados ao sistema nervoso central (CNS). Os doentes devem ser informados no sentido de não conduzirem um veículo ou operarem outras máquinas potencialmente perigosas até encontrarem-se familiarizados com os efeitos do brivaracetam sobre a capacidade de realizar essas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência (>10 %) com o tratamento com brivaracetam foram: sonolência (14,3 %) e tonturas (11,0 %). Estas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada. A sonolência e a fadiga foram notificadas com maior incidência com o aumento da dose.

A taxa de descontinuação devido às reações adversas foi de 3,5 %, 3,4 % e 4,0 % para doentes aleatorizados para o brivaracetam nas doses respetivas de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia e 1,7 % para doentes aleatorizados para o placebo. As reações adversas que resultaram mais frequentemente na descontinuação da terapêutica do brivaracetam foram tonturas (0,8 %) e convulsões (0,8 %).

Tabela com lista de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas são identificadas com base na revisão da base de dados de segurança de três estudos controlados por placebo, de dose fixa, em participantes com idade ≥ 16 anos e da experiência pós-comercialização, de acordo com a Classe de Sistema de Órgão e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a

partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequências.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Gripe
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade tipo I
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, ansiedade, insónia, irritabilidade
	Pouco frequentes	Ideação suicida, perturbação psicótica, agressão, agitação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas, sonolência
	Frequentes	Convulsões, vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Infeções respiratórias do trato respiratório superior, tosse
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, vômitos, obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecida	Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga

⁽¹⁾ Reações adversas comunicadas na experiência pós-comercialização.

Descrição das reações adversas selecionadas

Foi reportada neutropenia em 0,5 % (6/1.099) dos doentes com brivaracetam e 0 % (0/459) nos doentes com placebo. Quatro destes indivíduos apresentaram diminuição das contagens de neutrófilos no início do tratamento e reduções adicionais nas contagens de neutrófilos após o início do tratamento com brivaracetam. Nenhum dos 6 casos de neutropenia foi grave, exigiu algum tratamento específico ou contribuiu para a descontinuação do brivaracetam e nenhum foi associado a infeções.

A ideação suicida foi reportada em 0,3 % (3/1.099) dos doentes com brivaracetam e 0,7 % (3/459) nos doentes com placebo. Nos ensaios clínicos de curta duração com brivaracetam em doentes com epilepsia, não ocorreram casos de suicídio nem de tentativa de suicídio, contudo, ambos foram reportados em estudos de extensão sem ocultação (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações sugestivas de hipersensibilidade imediata (tipo I) num pequeno número de doentes com brivaracetam (9/3022) durante o desenvolvimento clínico.

População pediátrica

O perfil de segurança do brivaracetam observado em crianças a partir de 1 mês de idade foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Nos estudos em regime aberto, não controlados, de longo prazo, a ideação suicida foi reportada em 4,7% dos doentes pediátricos (avaliada a partir dos 6 anos, mais frequente em adolescentes), comparativamente com 2,4% nos adultos e, as perturbações comportamentais, foram reportadas em 24,8% dos doentes pediátricos, comparativamente com 15,1% nos adultos. A maioria dos eventos foi de intensidade ligeira ou moderada, não foram graves e não levaram à descontinuação do medicamento do estudo. Uma reação adversa adicional notificada em crianças foi hiperatividade psicomotora (4,7%).

Não foi identificado nenhum padrão específico de acontecimentos adversos (AA) em crianças a partir de 1 mês até < 4 anos de idade quando comparado com grupos etários pediátricos mais velhos. Não foi

identificada qualquer informação de segurança significativa que indique a incidência crescente de um determinado AA neste grupo etário. Uma vez que os dados sobre crianças com menos de 2 anos de idade são limitados, o brivaracetam não se encontra indicado neste grupo etário. Os dados clínicos para recém-nascidos são limitados.

Idosos

Dos 130 doentes idosos envolvidos na fase 2/3 do programa de desenvolvimento do brivaracetam (44 com epilepsia), 100 tinham a idade de 65-74 anos e 30 tinham a idade de 75-84 anos. O perfil de segurança nos doentes idosos aparenta ser idêntico ao observado nos doentes adultos jovens.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência clínica com a sobredosagem de brivaracetam nos seres humanos é limitada. Foi reportada sonolência e tonturas em indivíduos saudáveis a tomar uma dose única de 1.400 mg de brivaracetam.

As seguintes reações adversas foram notificadas com sobredosagem de brivaracetam: náusea, vertigem, perturbação do equilíbrio, ansiedade, fadiga, irritabilidade, agressividade, insónia, depressão e ideação suicida na experiência pós-comercialização. Em geral, as reações adversas associadas a sobredosagem de brivaracetam foram consistentes com as reações adversas conhecidas.

Tratamento da sobredosagem

Não existe antídoto para a sobredosagem com brivaracetam. O tratamento de uma sobredosagem deve incluir medidas gerais de suporte. Como menos de 10 % de brivaracetam é excretado na urina, não é esperado que a hemodiálise contribua de forma significativa para a depuração do brivaracetam (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX23

Mecanismo de ação

O brivaracetam exibe uma afinidade elevada e seletiva para a proteína 2A da vesícula sináptica (SV2A), uma glicoproteína transmembranar encontrada ao nível présináptico em neurónios e em células endócrinas. Apesar do mecanismo exato desta proteína permanecer desconhecido, foi demonstrado que modula a exocitose dos neurotransmissores. Estima-se que a ligação à SV2A seja o mecanismo principal da atividade anticonvulsiva do brivaracetam.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do brivaracetam na terapêutica adjuvante das crises com início parcial (POS) foi demonstrada em 3 estudos clínicos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo, de dose fixa, em indivíduos com idade igual e superior a 16 anos. A dose diária de brivaracetam incidiu de 5 a 200 mg/dia ao longo destes estudos. Todos os estudos incluíam um

período inicial de 8 semanas seguido de um período de tratamento de 12 semanas sem ajuste ascendente da dose. 1.558 doentes receberam o medicamento de estudo, dos quais 1.099 receberam brivaracetam. Os critérios de inclusão do estudo exigiam que os doentes tivessem crises de início parcial (POS) não controladas, apesar do tratamento com 1 ou 2 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Foi exigido que os doentes tivessem no mínimo 8 crises com início parcial (POS) durante o período inicial. Nos estudos de fase 3, as variáveis primárias foram a percentagem de redução na frequência das crises com início parcial (POS) em relação ao placebo e uma taxa de resposta de 50% na redução em 50% das crises com início parcial desde o início.

Os medicamentos antiepiléticos mais utilizados no momento do estudo foram a carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoína (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). A frequência média das crises no início dos 3 estudos foi de 9 crises durante 28 dias. A duração média da epilepsia nos doentes foi aproximadamente de 23 anos.

Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 2. Em geral, o brivaracetam foi eficaz para o tratamento adjuvante das crises com início parcial em doentes com a idade igual ou superior a 16 anos nas dosagens entre 50 mg/dia e 200 mg/dia.

Tabela 2: Principais Resultados de Eficácia para a Frequência das Convulsões com Início Parcial de 28 Dias

Estudo	Placebo	Brivaracetam		
		* Estatisticamente significativo (valor de p)		
		50 mg/dia	100 mg/dia	200 mg/dia
Estudo N01253 ⁽¹⁾				
	N = 96	N = 101		
Taxa de resposta de 50 %	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Estudo N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Taxa de resposta de 50 %	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Estudo N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Taxa de resposta de 50 %	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Percentagem de redução em relação ao placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = doentes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose do medicamento testado

~ Dose não estudada

* Estatisticamente significativo

⁽¹⁾ Aproximadamente 20% dos doentes encontravam-se sob medicação concomitante com levetiracetam

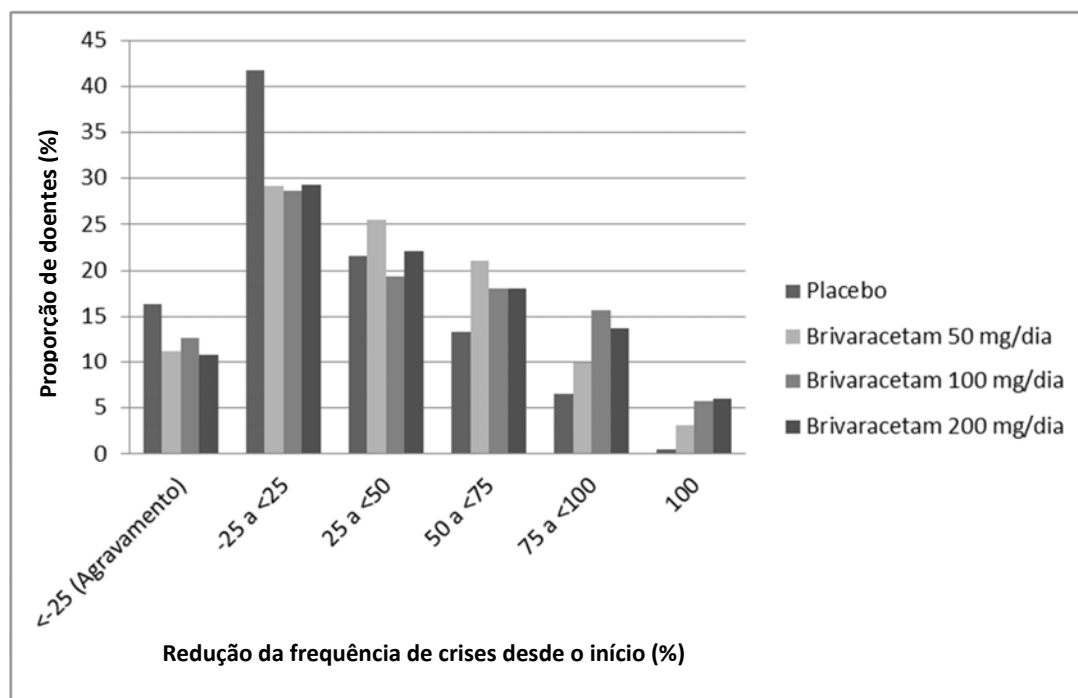
⁽²⁾ De acordo com o procedimento do teste sequencial, a variável primária para o N01252 não atingiu um significado estatístico. A dose de 100 mg/dia foi nominalmente significativa.

Nos estudos clínicos, a redução na frequência de crises em relação ao placebo foi superior com a dose de 100 mg/dia em relação a 50 mg/dia. Apesar dos aumentos dependentes das doses na incidência da sonolência e fadiga, o brivaracetam a 50 mg/dia e 100 mg/dia demonstraram ter um perfil de segurança idêntico, incluindo as reações adversas associadas ao CNS e à utilização de longa duração.

A figura 1 apresenta a percentagem de doentes (excluindo os doentes com medicação concomitante com levetiracetam) por categoria de redução da frequência das crises com início parcial (POS) desde o início durante os 28 dias em todos os 3 ensaios. Os doentes com um aumento inicial das crises parciais (POS) superior a 25 % são identificados como “Agravamento”. Os doentes com uma melhoria na

percentagem de redução da frequência das crises com início parcial (POS) desde o início são apresentados nas 4 categorias mais à direita. As percentagens de doentes com reduções de pelo menos 50 % na frequência das crises foi 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % e 37,8 % para o placebo, para 50 mg/dia, 100 mg/ dia e 200 mg/ dia, respetivamente.

Figura 1: *Proporção de doentes por categoria de resposta às crises para o brivaracetam e placebo durante 12 semanas ao longo dos três estudos clínicos piloto com dupla ocultação*



Numa análise de grupo dos três estudos clínicos piloto, não foram observadas diferenças na eficácia (medida como da taxa de resposta de 50%) para o intervalo de dose de 50 mg/dia a 200 mg/dia quando o brivaracetam é combinado com medicamentos antiepiléticos indutores ou não indutores. Nos ensaios clínicos, 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) e 4,0 % (10/249) dos doentes com brivaracetam a 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente, estiveram livres de crises durante um período de tratamento de 12 semanas quando comparados com 0,5 % (2/418) com o placebo.

Foi observada uma melhoria na média da percentagem de redução da frequência de crises para 28 dias em doentes com crises do tipo IC (crises tónico-clónicas com generalização secundária) no início do tratamento com brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) e 82,1 % (n=75) dos doentes com brivaracetam a 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respetivamente, quando comparados com o placebo 33,3 % (n=115)).

A eficácia do brivaracetam em monoterapia não foi estabelecida. O brivaracetam não é recomendado para utilização em monoterapia.

Tratamento com levetiracetam

Em dois estudos clínicos de fase 3, aleatorizados, controlados com placebo, o levetiracetam foi administrado como antiepilético concomitante em aproximadamente 20 % dos doentes. Apesar do número de indivíduos ser limitado, não foi observado benefício do brivaracetam versus placebo em doentes a utilizar levetiracetam concomitantemente, o que pode refletir a competição no local de ligação da SV2A. Não foram observados problemas de segurança ou tolerabilidade adicionais.

Num terceiro estudo, a análise pré-especificada demonstrou uma eficácia em relação ao placebo para as doses de 100 mg/dia e 200 mg/dia, em doentes com exposição prévia ao levetiracetam. A eficácia

reduzida observada nestes doentes, quando comparada com os doentes não expostos anteriormente ao levetiracetam, foi provavelmente devido ao elevado número de antiepiléticos previamente utilizados e à elevada frequência de crises no início do tratamento.

Doentes idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Os três estudos clínicos piloto, com dupla ocultação, controlados com placebo, incluíram 38 doentes idosos com idade entre os 65 e 80 anos. Apesar dos dados serem limitados, a eficácia foi comparável aos dos indivíduos mais jovens.

Estudos de extensão sem ocultação

Ao longo de todos os estudos, 81,7 % dos doentes que completaram os ensaios aleatorizados foram incluídos em estudos de extensão sem ocultação de longa duração. Desde a entrada nos estudos com ocultação, 5,3 % dos doentes expostos ao brivaracetam durante 6 meses (n=1.500) estiveram livres de crises quando comparados com 4,6 % e 3,7 % dos indivíduos expostos durante 12 meses (n=1.188) e 24 meses (n=847), respetivamente. No entanto, como uma proporção elevada de indivíduos (26 %) descontinuou o tratamento desde os estudos sem ocultação devido à ausência de eficácia, pode ter ocorrido um viés de seleção, uma vez que os indivíduos que continuaram o estudo responderam melhor do que os que terminaram prematuramente.

Nos doentes que foram acompanhados nos estudos de extensão sem ocultação até 8 anos, o perfil de segurança foi idêntico ao observado nos estudos clínicos controlados por placebo de curta duração.

População pediátrica

Em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, as crises parciais têm uma fisiopatologia semelhante à dos adolescentes e adultos. A experiência com medicamentos para a epilepsia sugere que os resultados dos estudos de eficácia realizados em adultos podem ser extrapolados para crianças até 2 anos de idade desde que as adaptações posológicas pediátricas sejam estabelecidas e a segurança demonstrada (ver secções 5.2 e 4.8). As doses em doentes a partir de 2 anos de idade foram definidas por adaptações posológicas baseadas no peso que foram estabelecidas para atingir concentrações plasmáticas semelhantes às observadas em adultos que tomam doses eficazes (secção 5.2).

Um estudo de segurança de longo prazo, sem controlo e de regime aberto incluiu crianças (desde 1 mês de idade até menos de 16 anos) que continuaram o tratamento após a conclusão do estudo de FC (ver secção 5.2), crianças que continuaram o tratamento após a conclusão do estudo de segurança IV (intravenoso) e crianças diretamente incluídas no estudo de segurança. As crianças diretamente incluídas receberam uma dose inicial de brivaracetam de 1 mg/kg/dia e, dependendo da resposta e tolerabilidade, a dose foi aumentada até aos 5 mg/kg/dia duplicando a dose em intervalos semanais. Nenhuma criança recebeu uma dose superior a 200 mg/dia. Para crianças com peso igual ou superior a 50 kg, a dose inicial de brivaracetam foi de 50 mg/dia e, dependendo da resposta e tolerabilidade, a dose foi aumentada até um máximo de 200 mg/dia por incrementos semanais de 50 mg/dia.

Dos estudos conjuntos de segurança em regime aberto e de FC em terapêutica adjuvante, 186 crianças com POS na faixa etária de 1 mês < 16 anos de idade receberam brivaracetam, das quais 149 foram tratadas durante ≥ 3 meses, 138 durante ≥ 6 meses, 123 durante ≥ 12 meses, 107 durante ≥ 24 meses e 90 durante ≥ 36 meses.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com brivaracetam em um ou mais subgrupos de população pediátrica na epilepsia com crises com início parcial (ver secção 4.2 para informações relativas à utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os comprimidos de brivaracetam, solução oral e solução para injeção intravenosa apresentam a mesma área sob a curva (AUC), enquanto a concentração plasmática máxima é ligeiramente superior após a administração intravenosa. O brivaracetam exibe uma farmacocinética linear e independente do tempo com variabilidade intra e interindividual reduzidas, e características de absorção completa, com muito

reduzida ligação às proteínas, excreção renal após intensa biotransformação e metabolitos farmacologicamente inativos.

Absorção

O brivaracetam é absorvido rapidamente e completamente após administração oral e a biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 100 %. A $t_{\max}$ média para comprimidos ingeridos com alimentos é de 1 hora (o intervalo da $t_{\max}$ é de 0,25 a 3 h).

A coadministração com alimentos com níveis elevados de gordura reduziram a taxa de absorção ($t_{\max}$ média de 3 h) e reduziu a concentração plasmática máxima (37 % inferior) do brivaracetam, enquanto a extensão da absorção permaneceu sem alterações.

Distribuição

O brivaracetam liga-se de forma fraca (≤ 20 %) às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é 0,5 L/kg, valor este próximo do total de água corporal.

O brivaracetam possui uma elevada permeabilidade através das membranas celulares devido à sua lipofilidade (Log P).

Biotransformação

O brivaracetam é principalmente metabolizado por hidrólise do grupo amida para formar o ácido carboxílico correspondente (aproximadamente 60 % da eliminação) e secundariamente por hidroxilação da cadeia lateral propilo (aproximadamente 30 % da eliminação). A hidrólise do grupo amida que produz o metabolito ácido carboxílico (34 % da dose na urina) é mediado pela amidase hepática e extrahepática. Nos estudos *in vitro*, a hidroxilação do brivaracetam é principalmente mediada pelo CYP2C19. Ambos os metabolitos são posteriormente metabolizados formando um ácido hidroxilado comum formado predominantemente por hidroxilação da cadeia lateral do propilo no metabolito do ácido carboxílico (principalmente pelo CYP2C9). Nos estudos *in vivo*, em seres humanos com mutações ineficazes do CYP2C19, a produção do metabolito hidroxilado é reduzido 10 vezes enquanto o brivaracetam é aumentado em 22 % ou 42 % em indivíduos com mutações num ou nos dois alelos. Os três metabolitos não são farmacologicamente ativos.

Eliminação

O brivaracetam é eliminado principalmente pelo metabolismo e excreção na urina. Mais de 95 % da dose, incluindo os metabolitos, é excretado na urina nas 72 horas após a ingestão. Menos de 1 % da dose é excretada nas fezes e menos de 10 % do brivaracetam é excretado de forma inalterada na urina. A semivida plasmática ($t_{1/2}$) terminal é aproximadamente de 9 horas. A clearance total do plasma nos doentes foi estimado em 3,6 L/h.

Linearidade

A farmacocinética é proporcional à dose desde os 10 mg até pelo menos aos 600 mg.

Interações com outros medicamentos

O brivaracetam é eliminado através de diferentes vias, incluindo excreção renal, hidrólise não mediada por CYP e oxidações mediadas por CYP. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não é um substrato da glicoproteína P (P-gp) humana, nem das proteínas multirresistentes MRP1 e MRP2, e provavelmente não é um polipéptido transportador aniônico não orgânico 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3.

Os estudos *in vitro* demonstraram que a disponibilidade do brivaracetam não deverá ser afetada de forma significativa por qualquer inibidor do CYP (ex. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não se comportou como um inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, ou dos transportadores P-gp, BCRP, BSEP MRP2,

MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1 nas concentrações clinicamente significativas. Em estudos *in vitro*, o brivaracetam não induziu o CYP1A2.

Farmacocinética nos grupos de doentes especiais

Idosos (igual ou superior a 65 anos)

Num estudo em doentes idosos (idades de 65 a 79 anos; com clearance da creatinina a 53 a 98 ml/min/1,73 m²) tratados com 400 mg/dia de brivaracetam administrados duas vezes ao dia, a semivida plasmática do brivaracetam foi 7,9 horas e 9,3 horas nos grupos com idades de 65 a 75 e >75 anos, respetivamente. A clearance plasmática no estado estacionário do brivaracetam foi idêntico (0,76 ml/min/kg) ao de indivíduos jovens saudáveis do género masculino (0,83 ml/min/kg) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Um estudo em indivíduos com compromisso renal grave (clearance da creatinina < 30 ml/min/1,73 m² e não requerendo diálise) revelou que a área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas do brivaracetam aumentou moderadamente (+21 %) em relação ao grupo de controlo de indivíduos saudáveis, enquanto a área sob a curva (AUC) dos metabolitos ácido, hidroxi e hidroxiácido aumentou 3, 4 e 21 vezes, respetivamente. A clearance renal destes metabolitos não ativos diminuiu 10 vezes. O metabolito hidroxiácido não revelou qualquer preocupação em termos de segurança nos estudos não clínicos. O brivaracetam não foi estudado em doentes submetidos a diálise (see section 4.2).

Compromisso hepático

Um estudo farmacocinético em doentes com cirrose hepática (classes A, B e C de Child-Pugh) demonstrou aumentos idênticos na exposição ao brivaracetam independentes da gravidade da doença (50 %, 57 % e 59 %), em relação ao grupo de controlo de indivíduos saudáveis do (ver secção 4.2).

Peso corporal

Foi estimada uma redução de 40 % nas concentrações plasmáticas em estado estacionário para o intervalo de peso corporal desde 46 kg até 115 kg. No entanto, esta diferença não é considerada como clinicamente significativa.

Género

Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do brivaracetam por género.

Raça

Num modelo farmacocinético da população criado com doentes epiléticos, a farmacocinética do brivaracetam não foi significativamente alterada pela raça (Caucasiana, Asiática). O número de doentes de uma outra origem étnica foi limitado.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A CE50 (concentrações plasmáticas de brivaracetam correspondentes a 50 % do efeito máximo) foi estimada como sendo 0,57 mg/L. Esta concentração plasmática é ligeiramente superior à exposição média obtida após doses de 50 mg/dia de brivaracetam. É obtida uma redução adicional na frequência das crises com o aumento da dose para 100 mg/dia e atingido um plateau para 200 mg/dia.

População pediátrica

Num estudo farmacocinético com um período de avaliação de 3 semanas e titulação crescente de 3 passos fixa semanalmente utilizando a solução oral de brivaracetam, foram avaliados 99 participantes com idades desde 1 mês a <16 anos. O brivaracetam foi administrado em doses crescentes semanais de aproximadamente 1 mg/kg/dia, 2 mg/kg/dia e 4 mg/kg/dia. Todas as doses foram ajustadas conforme o peso corporal e não excederam o máximo de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia. No fim do período de avaliação, os participantes podem ter sido elegíveis para a inclusão num estudo de seguimento de longo prazo continuando na sua última dose recebida (ver secção 4.8). As concentrações plasmáticas foram proporcionais à dose em todos os grupos etários. Os modelos farmacocinéticos da população

foram realizados com base em dados esparsos de concentração plasmática recolhidos no estudo FC de 3 semanas e no estudo de seguimento a longo prazo em curso. Foram incluídos na análise 232 doentes pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre os 2 meses e os 17 anos. A análise indicou que doses de 5,0 (pesos corporais de 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/dia (pesos corporais de 20-50 kg) produzem concentrações plasmáticas médias em estado estacionário idênticas às dos adultos sob terapêutica com 200 mg/dia. A depuração plasmática estimada foi de 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h para crianças com 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática foi estimada em 3,58 l/h em doentes adultos (70 kg de peso corporal). Atualmente, não existem dados clínicos disponíveis em neonatos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos farmacológicos de segurança, as reações adversas predominantes foram associadas ao SNC (principalmente depressão transitória do SNC e diminuição da atividade locomotora espontânea) observadas em múltiplos (superiores a 50 vezes) da dose farmacologicamente ativa de brivaracetam, de 2 mg/kg. A capacidade de aprendizagem e a memória não foram afetadas.

Os resultados não observados nos ensaios clínicos mas observados nos estudos toxicológicos de dose repetida no cão para exposições idênticas à área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica, consistiram em efeitos hepáticos (principalmente porfiria). No entanto, os dados toxicológicos acumulados para o brivaracetam e para um composto com estrutura idêntica indicam que as alterações no fígado do cão desenvolveram-se através de mecanismos não relevantes para os seres humanos. Não foram observadas alterações nefastas no fígado em ratos e macacos após a administração crónica de brivaracetam para exposições 5 e 42 vezes a área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica. Em macacos, os sinais associados ao SNC (apatia, perda de equilíbrio, movimentos desajeitados) ocorreram para 64 vezes a C_{max} clínica, sendo que estes efeitos tornam-se menos aparentes com o decorrer do tempo.

Os estudos de genotoxicidade não detetaram qualquer atividade mutagénica ou clastogénica. Os estudos de carcinogenicidade não indicaram existir potencial oncogénico em ratos, enquanto o aumento de incidências de tumores hepatocelulares em ratinhos machos foram considerados como resultantes de um modo de acção não-genotóxico, associado à indução das enzimas ao nível hepático, do tipo fenobarbitona, conhecida como sendo um fenómeno específico dos roedores.

O brivaracetam não afetou a fertilidade masculina ou feminina e demonstrou não possuir potencial teratogénico tanto no rato como no coelho. A embriotoxicidade foi observada em coelhos para a dose tóxica materna de brivaracetam com um nível de exposição 8 vezes superior à área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas de exposição clínica para a dose máxima recomendada. Em ratos fêmea, o brivaracetam demonstrou atravessar facilmente a placenta e ser excretado no leite materno com concentrações semelhantes às das concentrações plasmáticas maternas.

O brivaracetam não apresentou qualquer potencial para dependência em ratos.

Estudos em animais jovens

Em ratos jovens fêmea, os níveis de exposição ao brivaracetam de 6 a 15 vezes a área sob a curva (AUC) de concentrações plasmáticas de exposição clínica para a dose máxima recomendada induziu reações adversas ao nível do desenvolvimento (isto é, mortalidade, sinais clínicos, peso corporal diminuído e peso cerebral inferior). Não foram observadas reações adversas associadas às funções do SNC, nem alterações nos exames neuropatológicos e histopatológicos do cérebro. Nos cães jovens, as alterações induzidas pelo o brivaracetam em níveis de exposição 6 vezes superiores à área sob a curva (AUC) de concentrações plasmáticas de exposição clínica foram idênticas às observadas nos animais adultos. Não ocorreram reações adversas em qualquer uma das variáveis padrão de desenvolvimento ou de maturação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio (trihidrato)
Ácido acético glacial (para ajuste de pH)
Cloreto de sódio
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após a diluição, a solução injetável/para perfusão de brivaracetam foi fisicamente compatível e quimicamente estável quando misturada com diluentes mencionados na secção 6.6 durante 24 horas e armazenada em sacos de PVC ou poliolefinas a temperaturas até 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

As condições de conservação após diluição encontram-se descritas na secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro (tipo I) com a capacidade nominal de 6 ml com tampa de borracha bromobutílica siliconizada e selada com uma cápsula extraível de alumínio/polipropileno. Cada frasco contém pelo menos um volume extraível de 5 ml de solução injetável/para perfusão.

Cada cartonagem contém 10 frascos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento destina-se a utilização única e qualquer solução remanescente deve ser rejeitada.

A solução não deve ser utilizada se apresentar qualquer partícula ou descoloração.

A solução injetável/para perfusão de brivaracetam é fisicamente compatível e quimicamente estável com os diluentes descritos de seguida.

Diluentes

- Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %)
- Solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5 %)
- Solução injetável de Lactato de Ringer.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/022

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2016
Data da última renovação: 09 de outubro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/001 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/002 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/003 100 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/023 14 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/004 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (3 EMBALAGENS COM 56 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA) (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película. Parte da embalagem múltipla (não pode ser vendida separadamente).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briviact 10 mg comprimidos
brivaracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Dias da semana: Seg., Ter., Qua., Qui., Sex., Sáb., Dom.

(excluído para as embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/005 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/006 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/007 100 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/024 14 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/008 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (3 EMBALAGENS COM 56 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA) (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película. Parte da embalagem múltipla (não pode ser vendida separadamente).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briviact 25 mg comprimidos
brivaracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Dias da semana: Seg., Ter., Qua., Qui., Sex., Sáb., Dom.

(excluído para as embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/009 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/010 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/011 100 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/025 14 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/012 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (3 EMBALAGENS COM 56 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA) (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película. Parte da embalagem múltipla (não pode ser vendida separadamente).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briviact 50 mg comprimidos
brivaracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Dias da semana: Seg., Ter., Qua., Qui., Sex., Sáb., Dom.

(excluído para as embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/013 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/014 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/015 100 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/026 14 100 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/016 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (3 EMBALAGENS COM 56 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA) (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película. Parte da embalagem múltipla (não pode ser vendida separadamente).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briviact 75 mg comprimidos
brivaracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Dias da semana: Seg., Ter., Qua., Qui., Sex., Sáb., Dom.

(excluído para as embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/017 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/018 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/019 100 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1073/027 14 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/020 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (3 EMBALAGENS COM 56 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA) (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém monohidrato de lactose e lactose anidra.

Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Omitida em cartonagens de 14 comprimidos revestidos por película)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película. Parte da embalagem múltipla (não pode ser vendida separadamente).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briviact 100 mg comprimidos
brivaracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Dias da semana: Seg., Ter., Qua., Qui., Sex., Sáb., Dom.

(excluído para as embalagens de 14 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E PRIMÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR / FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg/ml solução oral
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 10 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol líquido (E420), propilenoglicol (E1520) e parahidroxibenzoato de metilo (E218).
Consultar o folheto informativo para mais informação. *(Apenas para a cartonagem)*

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

300 ml solução oral
Duas seringas orais (5 ml e 10 ml) com 2 adaptadores estão incluídas na embalagem. Consulte o seu médico para saber qual deverá utilizar.
Seringas de 10 ml e 5 ml *(sob a forma de símbolos coloridos – apenas para a cartonagem)*

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Após a primeira abertura, utilizar nos 8 meses seguintes.
Data de abertura *(Apenas para a cartonagem)*

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60 (apenas para a cartonagem)

B-1070 Bruxelles

Bélgica (nome e morada apenas para a cartonagem, logótipo na embalagem e etiqueta)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/021

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

briviact 10 mg/ml (apenas para a cartonagem)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. (Apenas para a cartonagem)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

(Apenas para a cartonagem)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg/ml solução injetável/para perfusão
brivaracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução injetável/para perfusão contém 10 mg de brivaracetam.
Um frasco de 5 ml contém 50 mg de brivaracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém acetato de sódio (trihidrato), ácido acético glacial, cloreto de sódio, água para injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

50 mg/5 ml
10 frascos solução injetável/para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1073/022

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Briviact 10 mg/ml injeção/para perfusão
brivaracetam
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Briviact 10 mg comprimidos revestidos por película
Briviact 25 mg comprimidos revestidos por película
Briviact 50 mg comprimidos revestidos por película
Briviact 75 mg comprimidos revestidos por película
Briviact 100 mg comprimidos revestidos por película
brivaracetam

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Briviact e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Briviact
3. Como tomar Briviact
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Briviact
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Briviact e para que é utilizado

O que é Briviact

Briviact contém a substância ativa brivaracetam, que pertence a um grupo de medicamentos denominado ‘antiepiléticos’. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia.

Para que é utilizado Briviact

- Briviact é utilizado em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade.
- É utilizado para tratar crises parciais com ou sem generalização secundária.
- As crises parciais são crises que começam por afetar apenas um lado do cérebro. Estas crises parciais podem afetar áreas mais extensas em ambos os lados do cérebro – esta é denominada “generalização secundária”.
- Este medicamento foi-lhe indicado para reduzir o número das suas crises.
- O Briviact é utilizado simultaneamente com outros medicamentos para tratar a epilepsia.

2. O que precisa de saber antes de tomar Briviact

Não tome Briviact se:

- tem alergia ao brivaracetam ou a outros compostos químicos semelhantes, tais como levetiracetam, piracetam ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico antes de tomar Briviact se tiver dúvidas.
- alguma vez desenvolveu uma erupção na pele grave ou descamação, bolhas e/ou feridas na boca após tomar Briviact.
Foram comunicadas reações na pele graves incluindo síndrome de Stevens-Johnson associadas ao tratamento com Briviact. Pare de utilizar o Briviact e procure cuidados médicos imediatos se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações na pele graves descritas na secção 4.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Briviact se:

- tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Um pequeno número de pessoas tratadas com medicamentos antiepiléticos, tais como o Briviact, tiveram pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se teve algum pensamento desta natureza em qualquer momento, fale imediatamente com o seu médico.
- tem problemas de fígado, o seu médico poderá necessitar de ajustar a sua dose.

Crianças

O Briviact não é recomendado no tratamento de crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Briviact

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois o seu médico poderá necessitar de ajustar a dose de Briviact:

- Rifampicina, um medicamento utilizado para tratar infeções bacterianas.
- Hipericão (também conhecido como *Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão e ansiedade, assim como outras situações.

Briviact com álcool

- A combinação deste medicamento com álcool não é recomendada.
- Os efeitos negativos do álcool podem aumentar se beber álcool enquanto está a tomar Briviact.

Gravidez e amamentação

As mulheres férteis devem discutir o uso de contraceptivos com o médico.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não é recomendado tomar Briviact se está grávida, uma vez que os efeitos do Briviact na gravidez e no bebé antes do nascimento não são conhecidos.

Não é recomendado amamentar o seu bebé enquanto estiver a tomar Briviact, uma vez que o Briviact passa para o leite materno.

Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico. Interromper o tratamento pode aumentar as convulsões e prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

- Pode sentir sonolência, tonturas ou cansaço enquanto toma Briviact.
- Estes efeitos são mais prováveis no início do tratamento ou após um aumento de dose.
- Não conduza, ande de bicicleta ou utilize ferramentas ou máquinas até perceber como o medicamento o afeta.

Briviact contém lactose e sódio

Os comprimidos revestidos por película de Briviact contêm:

- lactose (um tipo de açúcar) - Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- sódio – Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Briviact

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Outra(s) forma(s) deste medicamento pode(m) ser mais adequada(s)

para certo tipo de doentes, nomeadamente crianças (se os comprimidos não puderem ser engolidos inteiros, por exemplo); pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

O Briviact será tomado simultaneamente com um outro medicamento para tratar a epilepsia.

Quanto deverá tomar

O seu médico irá calcular a dose diária correta para si. Tome a dose diária em duas doses igualmente divididas, com aproximadamente 12 horas de intervalo.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos

- A dose recomendada é de 25 mg a 100 mg tomada duas vezes por dia. O seu médico pode então decidir ajustar a dose para identificar a melhor dose para si.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg

- A dose recomendada é de 0,5 mg a 2 mg por cada kg de peso corporal, tomada duas vezes por dia. O seu médico pode então decidir ajustar a dose para identificar a melhor dose para si.

Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg

- A dose recomendada é de 0,5 mg a 2,5 mg por cada kg de peso corporal, tomada duas vezes por dia. O médico da criança pode então decidir ajustar a dose da criança para identificar a melhor dose para a criança.

Doentes com problemas hepáticos

Se tem problemas de fígado:

- Enquanto adolescente ou criança com peso igual ou superior a 50 kg, ou enquanto adulto, a dose máxima que deve tomar é de 75 mg duas vezes por dia.
- Enquanto adolescente ou criança com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg, a dose máxima que deve tomar é de 1,5 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia.
- Enquanto criança com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg, a dose máxima que a criança deve tomar é de 2 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia.

Como tomar os comprimidos de Briviact

- Ingira os comprimidos inteiros com a ajuda de um copo com líquido.
- O medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

Durante quanto tempo deve tomar Briviact

O Briviact é utilizado em tratamentos de longa duração – continue a tomar Briviact até o seu médico decidir que deve parar.

Se tomar mais Briviact do que deveria

Se tomou mais Briviact do que devia, informe o seu médico. Pode sentir tonturas e sonolência. Também pode ter qualquer um dos seguintes sintomas: sentir-se enjoado, uma sensação de “andar à roda”, dificuldade em manter o equilíbrio, ansiedade, sensação de muito cansaço, irritabilidade, ser agressivo, não ser capaz de dormir, depressão, pensamentos ou tentativas de fazer mal a si próprio ou de se suicidar.

Caso se tenha esquecido de tomar Briviact

- Se não tomou uma dose, tome-a assim que se lembrar.
- Depois, tome a dose seguinte à hora da sua toma habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Briviact

- Não pare de tomar este medicamento exceto se o seu médico lhe indicou. Isto porque a interrupção do tratamento pode contribuir para aumentar o número das suas crises.
- Se o seu médico entender que deve parar de tomar este medicamento, ele pedirá-lhe-á para reduzir gradualmente a dose. Isto vai ajudar a evitar que as crises reapareçam ou se agravem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas

- sentir-se sonolento ou com tonturas

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- gripe
- sentir-se muito cansaço (fadiga)
- convulsões, sentir-se “a rodar” (vertigens)
- sentir-se ou estar doente, obstipação
- depressão, ansiedade, dificuldade em adormecer (insónia), irritabilidade
- infeções nasais e da garganta (tais como “constipação”), tosse
- apetite diminuído

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- reacções alérgicas
- pensamentos anormais e/ou perda de noção da realidade (perturbação psicótica), agressividade, excitação nervosa (agitação)
- pensamentos ou tentativas de autoagressão ou suicídio: informe imediatamente o seu médico
- uma redução nos glóbulos brancos (denominada “neutropenia”) – observada em testes sanguíneos

Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- uma erupção na pele generalizada com bolhas e pele a descamar, particularmente à volta da boca, nariz, olhos e área genital (síndrome de Stevens-Johnson)

Efeitos secundários adicionais em crianças

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- inquietação e hiperatividade (hiperatividade psicomotora)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Briviact

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Briviact

A substância ativa é brivaracetam.

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg de brivaracetam.

Os outros componentes são:

Núcleo

Croscarmellose de sódio, monohidrato de lactose, betadex, lactose anidra, estearato de magnésio

Revestimento

- comprimidos revestidos por película de 10 mg: poli(álcool vinílico), dióxido de titânio (E171), macrogol (3350), talco.
- comprimidos revestidos por película de 25 mg: poli(álcool vinílico), dióxido de titânio (E171), macrogol (3350), talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro preto (E172).
- comprimidos revestidos por película de 50 mg: poli(álcool vinílico), dióxido de titânio (E171), macrogol (3350), talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).
- comprimidos revestidos por película de 75 mg: poli(álcool vinílico), dióxido de titânio (E171), macrogol (3350), talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172).
- comprimidos revestidos por película de 100 mg: poli(álcool vinílico), dióxido de titânio (E171), macrogol (3350), talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Briviact e conteúdo da embalagem

Briviact 10 mg são comprimidos revestidos por película, redondos, de cor branca a esbranquiçada, com 6,5 mm de diâmetro e gravados com o código “u 10” numa das faces.

Briviact 25 mg são comprimidos revestidos por película, ovais, cinzentos, de 8,9 mm x 5,0 mm e gravados com o código “u 25” numa das faces.

Briviact 50 mg são comprimidos revestidos por película, ovais, amarelos, de 11,7 mm x 6,6 mm e gravados com o código “u 50” numa das faces.

Briviact 75 mg são comprimidos revestidos por película, ovais, roxos, de 13,0 mm x 7,3 mm e gravados com o código with “u 75” numa das faces.

Briviact 100 mg são comprimidos revestidos por película, ovais, verde-acizentados, de 14,5 mm x 8,1 mm e gravados com o código with “u 100” numa das faces.

Os comprimidos de Briviact são acondicionados em blisters e disponibilizados em embalagens de cartão contendo 14, 56, 14 x 1 ou 100 x 1 comprimidos revestidos por película ou embalagens múltiplas contendo 168 (3 caixas de 56) comprimidos revestidos por película.

Todas as embalagens contêm blisters de PVC/PCTFE - Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Luxembourg/Luxemburg

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Briviact 10 mg/ml solução oral brivaracetam

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Briviact e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Briviact
3. Como tomar Briviact
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Briviact
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Briviact e para que é utilizado

O que é Briviact

Briviact contém a substância ativa brivaracetam, que pertence a um grupo de medicamentos denominado ‘antiepiléticos’. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia.

Para que é utilizado Briviact

- Briviact é utilizado em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade.
- É utilizado para tratar crises parciais com ou sem generalização secundária.
- As crises parciais são crises que começam por afetar apenas um lado do cérebro. Estas crises parciais podem afetar áreas mais extensas em ambos os lados do cérebro – esta é denominada “generalização secundária”.
- Este medicamento foi-lhe indicado para reduzir o número das suas crises.
- O Briviact é utilizado simultaneamente com outros medicamentos para tratar a epilepsia.

2. O que precisa de saber antes de tomar Briviact

Não tome Briviact se:

- tem alergia ao brivaracetam ou a outros compostos químicos semelhantes, tais como levetiracetam, piracetam ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico antes de tomar Briviact se tiver dúvidas.
- alguma vez desenvolveu uma erupção na pele grave ou descamação, bolhas e/ou feridas na boca após tomar Briviact.
Foram comunicadas reações na pele graves incluindo síndrome de Stevens-Johnson associadas ao tratamento com Briviact. Pare de utilizar o Briviact e procure cuidados médicos imediatos se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações na pele graves descritas na secção 4.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Briviact se:

- tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Um pequeno número de pessoas tratadas com medicamentos antiepiléticos, tais como o Briviact, tiveram pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se teve algum pensamento desta natureza em qualquer momento, fale imediatamente com o seu médico.

- tem problemas de fígado, o seu médico poderá necessitar de ajustar a sua dose.

Crianças

O Briviact não é recomendado no tratamento de crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Briviact

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois o seu médico poderá necessitar de ajustar a dose de Briviact:

- Rifampicina, um medicamento utilizado para tratar infeções bacterianas.
- Hipericão (também conhecido como *Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão e ansiedade, assim como outras situações.

Briviact com álcool

- A combinação deste medicamento com álcool não é recomendada.
- Os efeitos negativos do álcool podem aumentar se beber álcool enquanto está a tomar Briviact.

Gravidez e amamentação

As mulheres férteis devem discutir o uso de contraceptivos com o médico.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não é recomendado tomar Briviact se está grávida, uma vez que os efeitos do Briviact na gravidez e no bebé antes do nascimento não são conhecidos.

Não é recomendado amamentar o seu bebé enquanto estiver a tomar Briviact, uma vez que o Briviact passa para o leite materno.

Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico. Interromper o tratamento pode aumentar as convulsões e prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

- Pode sentir sonolência, tonturas ou cansaço enquanto toma Briviact.
- Estes efeitos são mais prováveis no início do tratamento ou após um aumento de dose.
- Não conduza, ande de bicicleta ou utilize ferramentas ou máquinas até perceber como o medicamento o afeta.

Briviact solução oral contém parahidroxibenzoato de metilo, sódio, sorbitol e propilenoglicol

- Parahidroxibenzoato de metilo (E218): Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).
- Sódio: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por mililitro ou seja, é praticamente “isento de sódio”.
- Sorbitol (E420) (um tipo de açúcar): Este medicamento contém 168 mg de sorbitol em cada mililitro. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.
- Propilenoglicol (E1520): Este medicamento contém um máximo de 5,5 mg de propilenoglicol em cada mililitro.

3. Como tomar Briviact

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O Briviact será tomado simultaneamente com um outro medicamento para tratar a epilepsia.

Quanto deverá tomar

O seu médico irá calcular a dose diária correta para si. Tome a dose diária em duas doses igualmente divididas, com aproximadamente 12 horas de intervalo.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos

- A dose recomendada é de 25 mg a 100 mg tomada duas vezes por dia. O seu médico pode então decidir ajustar a dose para identificar a melhor dose para si.

A tabela abaixo apenas mostra exemplos de doses a tomar e qual a seringa a usar. O seu médico irá estabelecer a dose certa para si e qual a seringa a usar, dependendo do seu peso.

Dose em ml a ser tomada duas vezes por dia e que seringa utilizar - para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos:

Peso	Dose em ml (correspondente a 25 mg)	Dose em ml (correspondente a 50 mg)	Dose em ml (correspondente a 75 mg)	Dose em ml (correspondente a 100 mg)
Igual ou superior a 50 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
	Utilizar a seringa de 5 ml (marcas de graduação azuis)		Utilizar a seringa de 10 ml (marcas de graduação pretas)	

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg

- A dose recomendada é de 0,5 mg a 2 mg por cada kg de peso corporal, tomada duas vezes por dia. O seu médico pode então decidir ajustar a dose para identificar a melhor dose para si.

A tabela abaixo apenas mostra exemplos de doses a tomar e qual a seringa a usar. O seu médico irá estabelecer a dose certa para si e qual a seringa a usar, dependendo do seu peso.

Dose em ml a ser tomada duas vezes por dia e que seringa utilizar - para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg:

Peso	Dose em ml (correspondente a 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dose em ml (correspondente a 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Dose em ml (correspondente a 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dose em ml (correspondente 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*
	Utilizar a seringa de 5 ml (marcas de graduação azuis)		Para volumes entre 0,5 ml e 5 ml, utilizar a seringa oral de 5 ml (marcas de graduação azuis) * Para volumes superiores a 5 ml e até 10 ml, utilizar a seringa oral de 10 ml (marcas de graduação pretas)	

Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg

- A dose recomendada é de 0,5 mg a 2,5 mg por cada kg de peso corporal, tomada duas vezes por dia. O médico da criança pode então decidir ajustar a dose da criança para identificar a melhor dose para a criança.

A tabela abaixo apenas mostra exemplos de doses a tomar e qual a seringa a usar. O seu médico irá estabelecer a dose certa para si e qual a seringa a usar, dependendo do seu peso.

Dose em ml a ser tomada duas vezes por dia e que seringa utilizar – para crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg:

Peso	Dose em ml (correspondente a 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dose em ml (correspondente a 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Dose em ml (correspondente a 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dose em ml (correspondente a 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Dose em ml (correspondente 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
Utilizar a seringa de 5 ml (marcas de graduação azuis)					

Doentes com problemas hepáticos

Se tem problemas de fígado:

- Enquanto adolescente ou criança com peso igual ou superior a 50 kg, ou enquanto adulto, a dose máxima que deve tomar é de 75 mg duas vezes por dia.
- Enquanto adolescente ou criança com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg, a dose máxima que deve tomar é de 1,5 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia.
- Enquanto criança com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg, a dose máxima que a criança deve tomar é de 2 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia.

Como tomar a solução oral de Briviact

- Pode tomar a solução oral de Briviact pura ou diluída num líquido antes da sua ingestão.
- O medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

Instruções de utilização para doentes ou prestadores de cuidados:

Serão fornecidas duas seringas orais na cartonagem. Consulte o seu médico para saber qual deverá utilizar.

- Para volumes entre 0,5 ml e 5 ml, deve utilizar a seringa oral de 5 ml (marcas de graduação azuis) fornecida na embalagem para garantir a dosagem precisa.
- Para volumes superiores a 5 ml e até 10 ml, deve utilizar a seringa oral de 10 ml (marcas de graduação pretas) fornecida na embalagem para garantir a dosagem precisa.

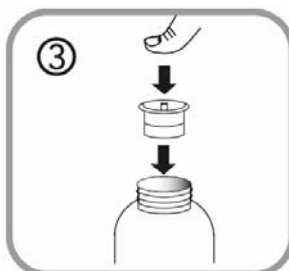
Seringa de dosagem oral de 5 ml	Seringa de dosagem oral de 10 ml
A seringa oral de 5 ml tem duas marcas de graduação azuis sobrepostas: em incrementos de 0,25 ml e em incrementos de 0,1 ml.	A seringa oral de 10 ml tem marcas de graduação pretas em incrementos de 0,25 ml.

Abrir o frasco: premir a tampa e rodar no sentido contrário aos ponteiros do relógio (figura 1)



Seguir as instruções seguintes quando abrir pela primeira vez o frasco de Briviact:

- Remova o adaptador da seringa oral (figura 2).
- Coloque o adaptador na parte superior do frasco (figura 3). Verifique se o adaptador se encontra bem fixo no frasco. O adaptador não necessita de ser removido após utilização.

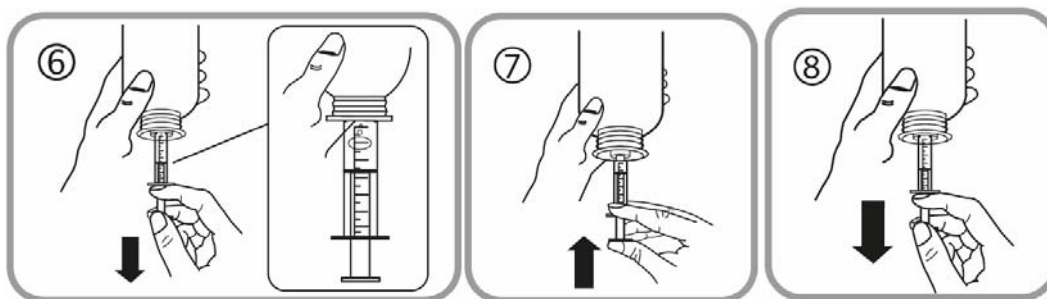


Siga os passos seguintes cada vez que toma Briviact:

- Coloque a seringa oral na abertura do adaptador (figura 4).
- Inverta o frasco (figura 5).



- Segure no frasco invertido com uma mão e com a outra mão encha a seringa oral.
- Puxe o êmbolo para baixo para encher a seringa oral com uma pequena quantidade de solução (figura 6).
- De seguida, pressione o êmbolo para cima para remover quaisquer eventuais bolhas de ar (figura 7).
- Puxe o êmbolo para baixo até ao marcador de dose de mililitros (ml) na seringa oral prescrita pelo seu médico (figura 8). O êmbolo pode voltar a subir no cilindro aquando da primeira dosagem. Por isso, certifique-se de que o êmbolo é mantido na posição correta até a seringa para uso oral ser retirada do frasco.

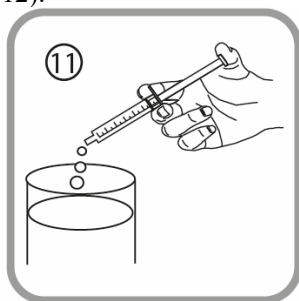


- Vire o frasco com a abertura para cima (figura 9).
- Retire a seringa oral do adaptador (figura 10).

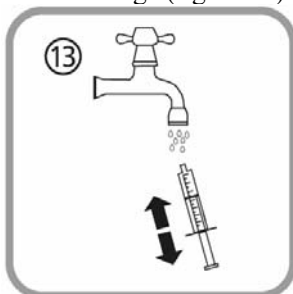


Existem duas formas pelas quais pode optar para tomar o medicamento:

- esvazie o conteúdo da seringa em água (ou sumo) pressionando o êmbolo até ao fundo da seringa oral (figura 11) – terá então de beber toda a água (acrescente a suficiente para facilitar a ingestão) **ou**
- beba a solução diretamente da seringa oral sem água – beba todo o conteúdo da seringa (figura 12).



- Feche o frasco com a tampa plástica com rosca (não tem de remover o adaptador).
- Para limpar a seringa para uso oral, passe-a apenas por água fria, movendo o êmbolo várias vezes para cima e para baixo para aspirar e expelir a água, sem separar os dois componentes da seringa (figura 13).



- Guarde o frasco, a seringa para uso oral e o folheto informativo dentro da embalagem.

Durante quanto tempo deve tomar Briviact

O Briviact é utilizado em tratamentos de longa duração – continue a tomar Briviact até o seu médico decidir que deve parar.

Se tomar mais Briviact do que deveria

Se tomou mais Briviact do que devia, informe o seu médico. Pode sentir tonturas e sonolência. Também pode ter qualquer um dos seguintes sintomas: sentir-se enjoado, uma sensação de “andar à roda”, dificuldade em manter o equilíbrio, ansiedade, sensação de muito cansaço, irritabilidade, ser agressivo, não ser capaz de dormir, depressão, pensamentos ou tentativas de fazer mal a si próprio ou de se suicidar.

Caso se tenha esquecido de tomar Briviact

- Se não tomou uma dose, tome-a assim que se lembrar.
- Depois, tome a dose seguinte à hora da sua toma habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Briviact

- Não pare de tomar este medicamento exceto se o seu médico lhe indicou. Isto porque a interrupção do tratamento pode contribuir para aumentar o número das suas crises.
- Se o seu médico entender que deve parar de tomar este medicamento, ele pedir-lhe-á para reduzir gradualmente a dose. Isto vai ajudar a evitar que as crises reapareçam ou se agravem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas

- sentir-se sonolento ou com tonturas

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- gripe
- sentir-se muito cansaço (fadiga)
- convulsões, sentir-se “a rodar” (vertigens)
- sentir-se ou estar doente, obstipação
- depressão, ansiedade, dificuldade em adormecer (insónia), irritabilidade
- infeções nasais e da garganta (tais como “constipação”), tosse
- apetite diminuído

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- reacções alérgicas
- pensamentos anormais e/ou perda de noção da realidade (perturbação psicótica), agressividade, excitação nervosa (agitação)
- pensamentos ou tentativas de autoagressão ou suicídio: informe imediatamente o seu médico
- uma redução nos glóbulos brancos (denominada “neutropenia”) – observada em testes sanguíneos

Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- uma erupção na pele generalizada com bolhas e pele a descamar, particularmente à volta da boca, nariz, olhos e área genital (síndrome de Stevens-Johnson)

Efeitos secundários adicionais em crianças

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- inquietação e hiperatividade (hiperatividade psicomotora)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Briviact

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartanagem e frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não utilizar 8 meses após a primeira abertura do frasco.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Briviact

A substância ativa é brivaracetam.

Cada mililitro (ml) contém 10 miligramas (mg) de brivaracetam.

Os outros componentes são: citrato de sódio, ácido cítrico anidro, parahidroxibenzoato de metilo (E218), carmelose de sódio, sucralose, sorbitol líquido (E420), glicerol (E422), aroma de framboesa (propilenoglicol [E1520] 90-98%), água purificada.

Qual o aspeto de Briviact e conteúdo da embalagem

A solução oral de Briviact 10 mg/ml é um líquido ligeiramente viscoso, límpido, de incolor a amarelado a castanho-amarelado.

O frasco de vidro de 300 ml de Briviact é acondicionado numa embalagem de cartão com uma seringa para uso oral de polipropileno/polietileno de 10 ml (marcas de graduação pretas), uma seringa para uso oral de polipropileno/polietileno de 5 ml (marcas de graduação azuis), e adaptadores de polietileno para as seringas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Luxembourg/Luxemburg

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Briviact 10 mg/ml solução injetável/para perfusão Brivaracetam

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Briviact e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Briviact
3. Como utilizar Briviact
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Briviact
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Briviact e para que é utilizado

O que é Briviact

Briviact contém a substância ativa brivaracetam, que pertence a um grupo de medicamentos denominado ‘antiepiléticos’. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia.

Para que é utilizado Briviact

- Briviact é utilizado em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade.
- É utilizado para tratar crises parciais com ou sem generalização secundária.
- As crises parciais são crises que começam por afetar apenas um lado do cérebro. Estas crises parciais podem afetar áreas mais extensas em ambos os lados do cérebro – esta é denominada “generalização secundária”.
- Este medicamento foi-lhe indicado para reduzir o número das suas crises.
- O Briviact é utilizado simultaneamente com outros medicamentos para tratar a epilepsia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Briviact

Não utilize Briviact se:

- tem alergia ao brivaracetam ou a outros compostos químicos semelhantes, tais como levetiracetam, piracetam ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico antes de tomar Briviact se tiver dúvidas.
- alguma vez desenvolveu uma erupção na pele grave ou descamação, bolhas e/ou feridas na boca após tomar Briviact.
Foram comunicadas reações na pele graves incluindo síndrome de Stevens-Johnson associadas ao tratamento com Briviact. Pare de utilizar o Briviact e procure cuidados médicos imediatos se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves descritas na secção 4.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Briviact se:

- tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Um pequeno número de pessoas tratadas com medicamentos antiepiléticos, tais como o Briviact, tiveram pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se teve algum pensamento desta natureza em qualquer momento, fale imediatamente com o seu médico.

- tem problemas de fígado, o seu médico poderá necessitar de ajustar a sua dose.

Crianças

O Briviact não é recomendado no tratamento de crianças com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Briviact

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois o seu médico poderá necessitar de ajustar a dose de Briviact:

- Rifampicina, um medicamento utilizado para tratar infeções bacterianas.
- Hipericão (também conhecido como *Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão e ansiedade, assim como outras situações.

Briviact com álcool

- A combinação deste medicamento com álcool não é recomendada.
- Os efeitos negativos do álcool podem aumentar se beber álcool enquanto está a tomar Briviact.

Gravidez e amamentação

As mulheres férteis devem discutir o uso de contraceptivos com o médico.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não é recomendado tomar Briviact se está grávida, uma vez que os efeitos do Briviact na gravidez e no bebé antes do nascimento não são conhecidos.

Não é recomendado amamentar o seu bebé enquanto estiver a tomar Briviact, uma vez que o Briviact passa para o leite materno.

Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico. Interromper o tratamento pode aumentar as convulsões e prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

- Pode sentir sonolência, tonturas ou cansaço enquanto toma Briviact.
- Estes efeitos são mais prováveis no início do tratamento ou após um aumento de dose.
- Não conduza, ande de bicicleta ou utilize ferramentas ou máquinas até perceber como o medicamento o afeta.

Briviact contém sódio

Este medicamento contém 19,1 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é equivalente a 1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Briviact

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O Briviact será tomado simultaneamente com um outro medicamento para tratar a epilepsia.

- O início do tratamento com este medicamento será realizado com Briviact oral (na forma de comprimidos ou solução oral) ou através de uma injeção ou perfusão.
- A solução injetável/para perfusão de Briviact é utilizada durante um curto período de tempo quando não é possível tomar Briviact oral.
- Pode alternar entre tomar Briviact oral e solução injetável/para perfusão e vice-versa.

Quanto deverá ser-lhe administrado

O seu médico irá calcular a dose diária correta para si. Tome a dose diária em duas doses igualmente divididas, com aproximadamente 12 horas de intervalo.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos

- A dose recomendada é de 50 mg a 100 mg tomada duas vezes por dia. O seu médico pode então decidir ajustar a dose para identificar a melhor dose para si.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg

- O seu médico poderá prescrever a injeção apenas durante alguns dias caso não consiga tomar o medicamento por via oral.
- A dose recomendada é de 0,5 mg a 2 mg por cada kg de peso corporal, tomada duas vezes por dia. O seu médico pode então decidir ajustar a dose para identificar a melhor dose para si.

Crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg

- O médico da criança pode prescrever a injeção apenas durante alguns dias se a criança não puder tomar o medicamento por via oral.
- A dose recomendada é de 0,5 mg a 2,5 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia. O médico da criança pode então decidir ajustar a dose da criança para identificar a melhor dose para a criança.

Doentes com problemas hepáticos

Se tem problemas de fígado:

- Enquanto adolescente ou criança com peso igual ou superior a 50 kg, ou enquanto adulto, a dose máxima que deve tomar é de 75 mg duas vezes por dia.
- Enquanto adolescente ou criança com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 50 kg, a dose máxima que deve tomar é de 1,5 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia.
- Enquanto criança com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg, a dose máxima que a criança deve tomar é de 2 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia.

Como é administrado Briviact

Briviact é administrado por injeção ou perfusão numa veia por um médico ou enfermeiro. O medicamento é injetado lentamente na veia ou administrado por perfusão (gotas) durante 15 minutos.

Durante quanto tempo deve tomar Briviact

- O seu médico decidirá durante quantos dias deverá receber as injeções ou perfusão.
- Nos tratamentos de longa duração com Briviact, o seu médico recomendará a toma de comprimidos ou solução oral de Briviact.

Se tomar mais Briviact do que deveria

Se pensa que lhe administraram demasiado Briviact, informe o seu médico.

Se parar de tomar Briviact

- Não pare de tomar este medicamento exceto se o seu médico lhe indicou. Isto porque a interrupção do tratamento pode contribuir para aumentar o número das suas crises.
- Se o seu médico entender que deve parar de tomar este medicamento, ele pedir-lhe-á para reduzir gradualmente a dose. Isto vai ajudar a evitar que as crises reapareçam ou se agravem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas

- sentir-se sonolento ou com tonturas

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- gripe
- sentir-se muito cansaço (fadiga)
- convulsões, sentir-se “a rodar” (vertigens)
- sentir-se ou estar doente, obstipação
- dor ou desconforto no local de injeção ou no local de injeção
- depressão, ansiedade, dificuldade em adormecer (insónia), irritabilidade
- infeções nasais e da garganta (tais como “constipação”), tosse
- apetite diminuído

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- reacções alérgicas
- pensamentos anormais e/ou perda de noção da realidade (perturbação psicótica), agressividade, excitação nervosa (agitação)
- pensamentos ou tentativas de autoagressão ou suicídio: informe imediatamente o seu médico
- uma redução nos glóbulos brancos (denominada “neutropenia”) – observada em testes sanguíneos

Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- uma erupção na pele generalizada com bolhas e pele a descamar, particularmente à volta da boca, nariz, olhos e área genital (síndrome de Stevens-Johnson)

Efeitos secundários adicionais em crianças

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- inquietação e hiperatividade (hiperatividade psicomotora)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Briviact

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Briviact pode ser diluído antes de ser injetado pelo seu médico ou enfermeiro. Nestes casos, deve ser administrado imediatamente após diluição.
- Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Cada frasco de Briviact solução injectável/para perfusão deve ser utilizado apenas uma vez (utilização única). Qualquer solução remanescente deve ser rejeitada.
- Apenas deve ser administrada uma solução límpida e incolor, livre de partículas.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Briviact

A substância ativa é brivaracetam.

- Cada ml contém 10 mg de brivaracetam
- Cada frasco de 5 ml contém 50 mg de brivaracetam

Os outros componentes são: acetato de sódio (trihidrato), ácido acético glacial, cloreto de sódio, água para injetáveis.

Qual o aspeto de Briviact e conteúdo da embalagem

Briviact 10 mg/ml solução injetável/para perfusão é uma solução límpida, incolor e estéril.

O frasco de 5 ml de Briviact 10 mg/ml solução injetável/para perfusão é acondicionado numa caixa de cartão com 10 frascos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Briviact solução injetável/para perfusão de pode ser administrada através de injeção por bólus ou por perfusão:

- Bólus intravenoso: pode ser administrado diretamente sem diluição
- Perfusão intravenosa: pode ser administrada durante 15 minutos num diluente compatível

O Briviact pode ser diluído com as seguintes soluções: cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5 %) ou solução de lactato de Ringer.

Cada frasco de Briviact solução injetável/para perfusão de Briviact deve ser utilizado apenas uma vez (utilização única). Qualquer solução remanescente deve ser rejeitada (ver secção 3).