

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Briviact 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg brivaracetama.

Briviact 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg brivaracetama.

Briviact 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg brivaracetama.

Briviact 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg brivaracetama.

Briviact 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg brivaracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Briviact 10 mg filmsko obložene tablete

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 88 mg laktoze.

Briviact 25 mg filmsko obložene tablete

Ena 25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 94 mg laktoze.

Briviact 50 mg filmsko obložene tablete

Ena 50 mg filmsko obložena tableta vsebuje 189 mg laktoze.

Briviact 75 mg filmsko obložene tablete

Ena 75 mg filmsko obložena tableta vsebuje 283 mg laktoze.

Briviact 100 mg filmsko obložene tablete

Ena 100 mg filmsko obložena tableta vsebuje 377 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Briviact 10 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, okrogle, filmsko obložene tablete s premerom 6,5 mm in vtisnjeno oznako u10 na eni strani.

Briviact 25 mg filmsko obložene tablete

Sive, ovalne, filmsko obložene tablete z dimenzijami 8,9 mm x 5,0 mm in vtisnjeno oznako u25 na eni strani.

Briviact 50 mg filmsko obložene tablete

Rumene, ovalne, filmsko obložene tablete z dimenzijami 11,7 mm x 6,6 mm in vtisnjeno oznako u50 na eni strani.

Briviact 75 mg filmsko obložene tablete

Škratne, ovalne, filmsko obložene tablete z dimenzijami 13,0 mm x 7,3 mm in vtisnjeno oznako u75 na eni strani.

Briviact 100 mg filmsko obložene tablete

Zelenosive, ovalne, filmsko obložene tablete z dimenzijami 14,5 mm x 8,1 mm in vtisnjeno oznako u100 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Briviact je indicirano za dopolnilno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravnik mora predpisati najustreznejšo obliko in jakost glede na telesno maso ter odmerek.

Priporočeno odmerjanje za odrasle, mladostnike in otroke od 2. leta starosti je povzeto v spodnji tabeli. Odmerek je treba dajati razdeljen na dva enaka odmerka v približno 12-urnem presledku.

Priporočeni začetni odmerek	Priporočeni vzdrževalni odmerek	Razpon terapevtskega odmerka*
<u>Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli</u>		
50 mg/dan (ali 100 mg/dan)**	100 mg/dan	50–200 mg/dan
<u>Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg</u>		
1 mg/kg/dan (do 2 mg/kg/dan)**	2 mg/kg/dan	1–4 mg/kg/dan
<u>Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg</u>		
1 mg/kg/dan (do 2,5 mg/kg/dan)**	2,5 mg/kg/dan	1–5 mg/kg/dan

* Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati znotraj tega razpona učinkovitega odmerka.

** Na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov

Odrasli

Na podlagi zdravnikove ocene razmerja med zahtevanim zmanjšanjem epileptičnih napadov in potencialnimi neželenimi učinki je priporočeni začetni odmerek bodisi 50 mg/dan ali 100 mg/dan. Glede na odziv posameznega bolnika in prenašanje se lahko odmerek prilagaja v razponu učinkovitega odmerka od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi s 100 mg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 100 mg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka 50 mg/dan in 200 mg/dan.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi z odmerki do 2 mg/kg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 2 mg/kg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka 1 mg/kg/dan in 4 mg/kg/dan.

Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi z odmerki do 2,5 mg/kg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 2,5 mg/kg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka od 1 mg/kg/dan do 5 mg/kg/dan.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, je priporočeno, da vzame en odmerek takoj, ko se spomni, naslednji odmerek pa ob običajnem jutranjem ali večernem času. S tem se je mogoče izogniti padcu plazemske koncentracije brivaracetama pod raven učinkovitosti in preprečiti pojav prebojnih epileptičnih napadov.

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z brivaracetamom prekiniti pri bolnikih starejših od 16 let, je priporočeno postopno zmanjševanje odmerka po 50 mg/dan na teden.

Če je treba zdravljenje z brivaracetamom prekiniti pri bolnikih mlajših od 16 let, je priporočeno, da se odmerek zmanjša za največ polovico odmerka vsak teden do odmerka 1 mg/kg/dan (za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg) ali 50 mg/dan (za bolnike s telesno maso 50 kg ali več).

Po 1 tednu zdravljenja s 50 mg/dan je v zadnjem tednu zdravljenja priporočen odmerek 20 mg/dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari 65 let in več)

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Klinične izkušnje pri bolnikih starih ≥ 65 let so omejene.

Okvara ledvic

Za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Zaradi pomanjkanja podatkov brivaracetam ni priporočen za bolnike s končno ledvično odpovedjo na dializi.

Na podlagi podatkov pri odraslih prilaganje odmerka pri pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno. Klinični podatki za pediatrične bolnike z okvaro ledvic niso na voljo.

Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih s kronično okvaro jeter je bila izpostavljenost brivaracetamu povečana. Pri bolnikih z okvaro jeter se za vse stopnje okvare jeter priporočajo naslednji prilagojeni odmerki, razdeljeni v 2 enaka odmerka v približno 12-urnem presledku (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Klinični podatki za pediatrične bolnike z okvaro jeter niso na voljo.

Starost in telesna masa	Priporočeni začetni odmerek	Priporočeni največji dnevni odmerek
Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli	50 mg/dan	150 mg/dan
Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg	1 mg/kg/dan	3 mg/kg/dan
Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg	1 mg/kg/dan	4 mg/kg/dan

Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let

Učinkovitost brivaracetama pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete brivaracetama se zaužijejo cele s tekočino. Jemljejo se lahko s hrano ali brez (glejte poglavje 5.2). Bolniki, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, ali bolniki, pri katerih odmerek ni mogoče odmeriti z uporabo celih tablet, morajo uporabiti zdravilo Briviact 10 mg/ml peroralna raztopina.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali druge derivate pirolidona ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptiki, vključno z brivaracetamom, so pri večih indikacijah poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij antiepileptikov. Mehanizem tveganja ni poznan, razpoložljivi podatki pa ne izključujejo možnosti povečanja tveganja pri zdravljenju z brivaracetamom.

Bolnike je treba spremljati zaradi znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega vedenja ali razmišljanja. Glejte tudi poglavje 4.8, pediatrični podatki.

Okvara jeter

Kliničnih podatkov o uporabi brivaracetama pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter ni veliko. Za bolnike z okvaro jeter je priporočena prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Laktozna intoleranca

Filmsko obložene tablete brivaracetama vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbciijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

Filmsko obložene tablete brivaracetama vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakodinamične interakcije

Sočasno zdravljenje z levetiracetamom

V kliničnih študijah, kljub njihovem omejenemu številu, niso opazili koristi brivaracetama v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so sočasno jemali levetiracetam. Prav tako niso ugotovili dodatnih zadržkov glede varnosti in prenašanja zdravila (glejte poglavje 5.1).

Interakcije z alkoholom

V študiji farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med enkratnim odmerkom brivaracetama 200 mg in neprekinjeno infuzijo etanola 0,6 g/l pri zdravih preskušancih ni bilo farmakokinetičnih interakcij, vendar je brivaracetam približno podvojil učinek alkohola na psihomotorične funkcije, pozornost in spomin. Jemanje brivaracetama z alkoholom ni priporočljivo.

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko brivaracetama

Podatki *in vitro* kažejo, da ima brivaracetam nizek interakcijski potencial. Glavna presnovna pot brivaracetama je od CYP neodvisna hidroliza. Druga presnovna pot vključuje hidroksilacijo, posredovano s CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Plazemske koncentracije brivaracetama se lahko povečajo, če se ta daje sočasno z močnimi zaviralci CYP2C19 (npr. flukonazol, fluvoksamin), vendar se tveganje klinično pomembnih interakcij, posredovanih s CYP2C19, smatra za nizko. Na voljo so omejeni klinični podatki, ki kažejo, da lahko sočasna uporaba kanabidiola poveča plazemsko izpostavljenost brivaracetama, verjetno z zaviranjem CYP2C19, vendar je klinični pomen negotov.

Rifampicin

Pri zdravih preskušancih je sočasno dajanje z močnim induktorjem encimov rifampicinom (600 mg/dan, 5 dni) zmanjšalo površino pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC – *area under curve*) brivaracetama za 45 %. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo razmisliti o prilagoditvi odmerka brivaracetama pri bolnikih, ki začnejo ali zaključujejo zdravljenje z rifampicinom.

Antiepileptiki, ki močno inducirajo encime

Plazemske koncentracije brivaracetama se zmanjšajo pri sočasnem jemanju antiepileptikov, ki močno inducirajo encime (karbamazepin, fenobarbital, fentoin), vendar prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte preglednico 1).

Drugi induktorji encimov

Tudi drugi močni induktorji encimov (npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost brivaracetama. Zato je treba previdno izvesti začetek ali konec zdravljenja s šentjanževko.

Učinki brivaracetama na druga zdravila

Brivaracetam v odmerku 50 ali 150 mg/dan ni vplival na AUC midazolama (ki ga presnavlja CYP3A4). Tveganje klinično pomembnih interakcij s CYP3A4 se smatra za nizko.

Študije *in vitro* so pokazale, da brivaracetam malo zavira ali ne zavira, izooblike CYP450 razen CYP2C19. Brivaracetam lahko poveča plazemske koncentracije učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Pri testiranju *in vitro* brivaracetam ni induciral CYP1A1/2, ampak je induciral CYP3A4 in CYP2B6. *In vivo* indukcije CYP3A4 niso opazili (glejte midazolam zgoraj). *In vivo* indukcije CYP2B6 niso preučevali in brivaracetam lahko zmanjša plazemske koncentracije učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2B6 (npr. efavirenz). *In vitro* študije interakcij, kjer so ugotavljali potencialne zaviralne učinke na prenašalce so pokazale, da ni klinično pomembnih učinkov, razen na OAT3. Brivaracetam zavira OAT3 s polovico največje zaviralne koncentracije, ki je 42-krat večja kot C_{max} pri največjem kliničnem odmerku. Brivaracetam 200 mg/dan lahko poveča plazemske koncentracije učinkovin, ki se prenašajo z OAT3.

Antiepileptiki

Potencialne interakcije brivaracetama (od 50 mg/dan do 200 mg/dan) z drugimi antiepileptiki so preiskovali v združeni analizi plazemskih koncentracij zdravil iz vseh študij faze 2–3 v populacijski farmakokinetični analizi s placebom nadzorovanih kliničnih študij faze 2–3 in v namenskih študijah interakcij med dvema zdraviloma (za naslednje antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fentoin in topiramet). Učinek interakcij na plazemsko koncentracijo je povzet v preglednici 1 (povečanje je označeno z ↑, zmanjšanje z ↓, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa kot AUC, največja opažena koncentracija kot C_{max}).

Preglednica 1: Farmakokinetične interakcije med brivaracetamom in drugimi antiepileptiki

Sočasno uporabljeni antiepileptiki	Učinek antiepileptikov na plazemsko koncentracijo brivaracetama	Učinek brivaracetama na plazemsko koncentracijo antiepileptikov
karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	karbamazepin – nič karbamazepin epoksid ↑ (glejte spodaj) Prilagoditev odmerka ni potrebna.
klobazam	Podatki niso na voljo	Nič
klonazepam	Podatki niso na voljo	Nič
lakoamid	Podatki niso na voljo	Nič
lamotrigin	Nič	Nič
levetiracetam	Nič	Nič
okskarbazepin	Nič	Nič (monohidroksi derivat, MHD)
fenobarbital	AUC 19 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	Nič
fentoin	AUC 21 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	Nič ^a AUC 20 % ↑ ^a C_{max} 20 % ↑
pregabalin	Podatki niso na voljo	Nič
topiramet	Nič	Nič
valprojska kislina	Nič	Nič
zonisamid	Podatki niso na voljo	Nič

^a temelji na študiji, ki vključuje dajanje brivaracetama, kot supratrapevtskega odmerka 400 mg/dan

Karbamazepin

Brivaracetam je zmeren reverzibilni zaviralec epoksid-hidrolaze, kar povzroči povečano koncentracijo karbamazepin epoksida, aktivnega presnovka karbamazepina. V nadzorovanih kliničnih študijah se je plazemska koncentracija karbamazepin epoksida z majhno variabilnostjo povečala za povprečno 37 %, 62 % in 98 % pri odmerkih brivaracetama 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan. Varnostnih tveganj niso opazili. Aditivnega učinka brivaracetama in valproata na AUC karbamazepin epoksida ni bilo.

Peroralni kontraceptivi

Sočasno dajanje brivaracetama (100 mg/dan) in peroralnih kontraceptivov, ki so vsebovali etinilestradiol (0,03 mg) in levonorgestrel (0,15 mg), ni vplivalo na farmakokinetiko nobene od učinkovin. Pri sočasnem dajanju brivaracetama v odmerku 400 mg/dan (dvakratni največji priporočeni dnevni odmerek) s peroralnimi kontraceptivi, ki so vsebovali etinilestradiol (0,03 mg) in levonorgestrel (0,15 mg), so opazili zmanjšanje AUC za estrogen in progesterin za 27 % oz. 23 %, vendar to ni vplivalo na zaustavitev ovulacije. V splošnem ni bilo sprememb v profilih koncentracija-čas za endogene označevalce estradiol, progesteron, luteinizirajoči hormon (LH), folikle stimulirajoči hormon (FSH), in globulin, ki se veže na spolne hormone (SHBG).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravniki se morajo z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo brivaracetam, pogovoriti o načrtovanju družine in kontracepciji (glejte Nosečnost).

Če se ženska odloči, da bo zanosila, je treba uporabo brivaracetama ponovno ovrednotiti.

Nosečnost

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Za vse antiepileptike so dokazali, da je pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo prevalenca malformacij od dva- do trikrat višja kot stopnja v splošni populaciji, ki je približno 3 %. V zdravljeni populaciji so pri politerapiji opazili povečanje malformacij. Vendar ni jasno, koliko je za to odgovorno zdravljenje in koliko osnovna bolezen. Prekinitev zdravljenja z antiepileptiki lahko povzroči poslabšanje bolezní, kar bi lahko škodovalo materi in plodu.

Tveganja, povezana z brivaracetamom

O uporabi brivaracetama pri nosečnicah je na voljo omejena količina podatkov. Ni podatkov o prehajanju skozi placento pri ljudeh, vendar je bilo pri podganah dokazano, da brivaracetam zlahka prehaja skozi placento (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. V študijah na živalih niso zaznali teratogenega potenciala brivaracetama (glejte poglavje 5.3).

V kliničnih študijah so brivaracetam uporabili kot dopolnilno zdravljenje. Če so ga uporabili skupaj s karbamazepinom, je sprožil z odmerkom povezano povečanje koncentracije aktivnega presnovka, karbamazepin epoksida (glejte poglavje 4.5). Ni dovolj podatkov, da bi lahko določili klinični pomen tega učinka med nosečnostjo.

Kot varnostni ukrep se brivaracetam med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni klinično potrebno, tj. če korist za mater jasno upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Brivaracetam se izloča v materino mleko. Ob upoštevanju koristi zdravila za mater se je treba odločiti, ali naj se prekine dojenje ali jemanje brivaracetama. V primeru sočasnega dajanja brivaracetama in karbamazepina se lahko poveča količina karbamazepin epoksida, ki se izloča v materino mleko. Ni dovolj podatkov, da bi določili klinični pomen tega učinka.

Plodnost

O vplivu brivaracetama na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri podganah brivaracetam ni vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Brivaracetam ima blag ali zmeren učinek na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi morebitnih razlik v občutljivosti posameznikov lahko nekateri bolniki izkusijo somnolenco, omotičnost in druge simptome, povezane s centralnim živčnim sistemom. Bolnikom je treba svetovati, da ne vozijo avta ali uporabljajo drugih potencialno nevarnih strojev, dokler niso seznanjeni z učinki brivaracetama na njihovo sposobnost opravljanja takih dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka (> 10 %) pri zdravljenju z brivaracetamom sta bila somnolenca (14,3 %) in omotica (11,0 %). Navadno sta bila blaga do zmerna. Z večanjem odmerka so poročali o povečani incidenci somnolence in utrujenosti.

Stopnja prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 3,5 %, 3,4 % in 4,0 % pri bolnikih, randomiziranih na brivaracetam z odmerki 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, in 1,7 % pri bolnikih, ki so bili randomizirani na zdravljenje s placebom. Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali pri prekinitvi zdravljenja z brivaracetamom, sta bila omotica (0,8 %) in konvulzije (0,8 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke, ki so bili ugotovljeni po pregledu baze podatkov o varnosti iz treh s placebom nadzorovanih kliničnih študij s stalnim odmerkom pri preskušancih, starih ≥ 16 let. Navedeni so po organskem sistemu in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki iz kliničnih študij
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	Gripa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	Nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Preobčutljivost tipa I
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Pogosti	Depresija, anksioznost, insomnija, razdražljivost
	Občasni	Samomorilno razmišljanje, psihotične motnje, agresija, agitacija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Omotica, somnolenca
	Pogosti	Konvulzije, vrtoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Okužbe zgornjih dihal, kašelj
Bolezni prebavil	Pogosti	Navzeja, bruhanje, zaprtost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Utrujenost

Opis izbranih neželenih učinkov

O nevtropeniji so poročali pri 0,5 % (6/1099) bolnikov, ki so jemali brivaracetam, in pri 0 % (0/459) bolnikov, ki so jemali placebo. Štirje od teh preskušancev so imeli že ob izhodišču zmanjšano število nevtrofilcev, po začetku zdravljenja z brivaracetamom pa je prišlo do dodatnega zmanjšanja števila nevtrofilcev. Noben od teh 6 primerov nevtropenije ni bil resen, ni zahteval specifičnega zdravljenja ali povzročil prekinitve zdravljenja z brivaracetamom, poleg tega pa v povezavi z nobenim od teh primerov ni prišlo do okužb.

O samomorilnem razmišljanju so poročali pri 0,3 % (3/1099) bolnikov, ki so jemali brivaracetam, in pri 0,7 % (3/459) bolnikov, ki so jemali placebo. Pri kratkotrajnih kliničnih študijah brivaracetama pri bolnikih z epilepsijo niso zabeležili primerov izvedenih samomorov ali poskusov samomora, vendar so o obojem poročali pri podaljšanih odprtih študijah (glejte poglavje 4.4).

Med kliničnim razvojem zdravila so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali brivaracetam (9/3022) poročali o reakcijah, ki so kazale na takojšnjo preobčutljivost (tip I).

Pediatrična populacija

Varnostni profil za brivaracetam, ki so ga opazili pri otrocih od 1. meseca starosti, je bil skladen z varnostnim profilom, ki so ga opazili pri odraslih. V odprtih, nenadzorovanih, dolgoročnih študijah so o samomorilnih mislih poročali pri 4,7 % pediatričnih bolnikov, ocenjevanih od 6. leta starosti naprej (pogosteje pri mladostnikih), v primerjavi z 2,4 % odraslih in o vedenjskih motnjah so poročali pri 24,8 % pediatričnih bolnikov v primerjavi s 15,1 % odraslih. Večina dogodkov je bila po intenzivnosti blagih ali zmernih, dogodki niso bili resni in zaradi njih ni bilo treba prekiniti jemanja študijskega zdravila. Dodatni neželeni učinek, o katerem so poročali pri otrocih, je bila psihomotorična hiperaktivnost (4,7 %).

Pri otrocih, starih od 1 meseca do < 4 leta v primerjavi s starejšimi pediatričnimi starostnimi skupinami, ni bil ugotovljen poseben vzorec neželenega dogodka (AE). Pomembni podatki o varnosti, ki bi kazali na naraščajočo incidenco določenega neželenega dogodka v tej starostni skupini, niso bili ugotovljeni. Ker so podatki, ki so na voljo za otroke, mlajše od 2 let, omejeni, brivaracetam ni indiciran v tej starostni skupini. Za novorojenčke so na voljo omejeni klinični podatki.

Starejši

Od 130 starejših preskušancev, ki so bili vključeni v razvojni program brivaracetama 2./3. faze (44 od teh z epilepsijo), je bilo 100 starih 65–74 let, 30 pa 75–84 let. Varnostni profil pri starejših bolnikih je podoben tistemu pri mlajših odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Klinične izkušnje s prevelikim odmerjanjem brivaracetama pri ljudeh so omejene. Pri zdravih preskušancih, ki so vzeli enojni odmerek 1400 mg brivaracetama, so poročali o somnolenci in omotici. V obdobju trženja so pri prevelikem odmerjanju brivaracetama poročali o naslednjih neželenih učinkih: navzeja, vrtoglavica, motnje ravnotežja, tesnoba, utrujenost, razdražljivost, agresivnost,

nespečnost, depresija in samomorilne misli. Na splošno so bili neželeni učinki, povezani s prevelikim odmerjanjem brivaracetama, skladni z znanimi neželenimi učinki.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje brivaracetama ni. Zdravljenje prevelikega odmerka naj vključuje splošne podpirne ukrepe. Ker se v urin izloči manj kot 10 % brivaracetama, ne gre pričakovati, da bo hemodializa pomembno izboljšala očistek brivaracetama (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki; oznaka ATC: N03AX23

Mehanizem delovanja

Brivaracetam kaže visoko in selektivno afiniteto do proteina sinaptičnega vezikla 2A (SV2A), transmembranskega glikoproteina, ki je prisoten na predsinalptični ravni v nevronih in endokrinih celicah. Čeprav natančna vloga tega proteina še ni znana, pa je ugotovljeno, da modulira eksocitozo neurotransmiterjev. Predvideva se, da je vezava na SV2A primarni mehanizem za antikonvulzijsko aktivnost brivaracetama.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost brivaracetama kot dopolnilnega zdravljenja parcialnih napadov so ugotovili v 3 randomiziranih, dvojno slepih s placebom nadzorovanih multicentričnih kliničnih študijah s fiksnimi odmerki pri preskušancih, starih 16 let in več. Dnevni odmerek brivaracetama je bil v teh študijah od 5 do 200 mg/dan. Vse študije so imele 8-tedensko izhodiščno obdobje, ki mu je sledilo 12-tedensko obdobje zdravljenja brez povečevanja odmerka. Preiskovano zdravilo je prejelo 1558 bolnikov, od teh jih je 1099 prejelo brivaracetam. Kriteriji za vključitev v študijo so zahtevali, da imajo bolniki nenadzorovane parcialne napade navkljub zdravljenju z 1 ali 2 sočasnima antiepileptikoma. Bolniki so med izhodiščnim obdobjem morali imeti vsaj 8 parcialnih napadov. Primarni opazovani dogodek v študijah faze 3 je bilo odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov v primerjavi s placebom in 50 % stopnja odzivnosti na podlagi 50 % zmanjšanja pogostnosti parcialnih napadov glede na izhodišče.

V času študije so najpogosteje jemali karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), okskarbazepin (16,0 %), topiramata (13,5 %), fenitoin (10,2 %) in levetiracetam (9,8 %). Mediana izhodiščne pogostnosti napadov v 3 študijah je bila 9 napadov v 28 dneh. Bolniki so v povprečju imeli epilepsijo 23 let.

Rezultati učinkovitosti so zbrani v preglednici 2. V splošnem je bil brivaracetam učinkovit za dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov pri bolnikih, starih 16 let ali več, in pri odmerkih med 50 mg/dan in 200 mg/dan.

Preglednica 2: Ključni rezultati učinkovitosti za pogostnost parcialnih napadov na 28 dni

Študija	Placebo	Brivaracetam * statistično pomembno (p-vrednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Študija N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50 % delež odzivnosti	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	22,0* (p=0,004)	~	~
Študija N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % delež odzivnosti	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Študija N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % delež odzivnosti	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = število randomiziranih bolnikov, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila

~ Odmerek, ki ga niso preučevali

* Statistično pomembno

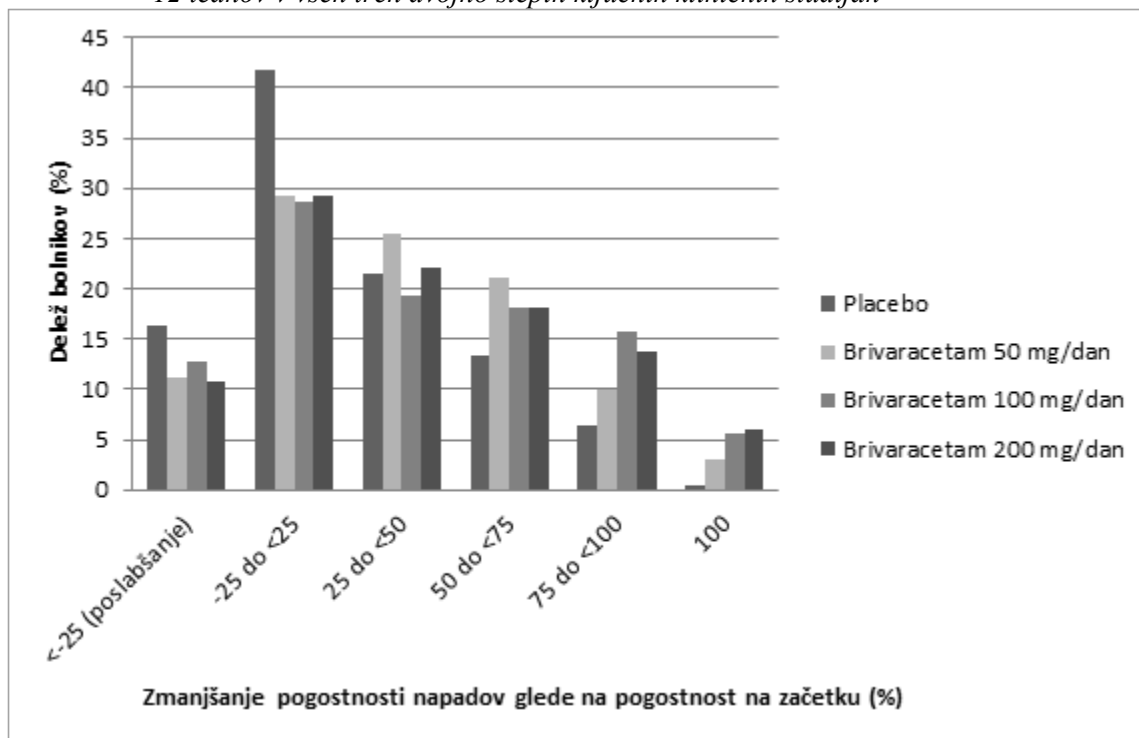
⁽¹⁾ Približno 20 % bolnikov je sočasno prejelo levetiracetam

⁽²⁾ Primarni rezultat za N01252 ni dosegel statistično pomembnosti, ki je temeljila na zaporednih testnih postopkih. Odmerek 100 mg/dan je bil nominalno pomemben.

V kliničnih študijah je bilo zmanjšanje pogostnosti napadov v primerjavi s placebo večje pri odmerku 100 mg/dan kot pri odmerku 50 mg/dan. Razen povečanj incidence somnolence in utrujenosti, odvisnih od odmerka, je brivaracetam v odmerku 50 mg/dan in 100 mg/dan imel podoben varnostni profil, vključno z neželenimi učinki, povezanimi s centralnim živčnim sistemom, in dolgotrajno uporabo.

Slika 1 prikazuje odstotek bolnikov (razen bolnikov, ki so sočasno prejeli levetiracetam) po kategoriji zmanjšanja glede na izhodišče in pogostnost parcialnih napadov na 28 dni v vseh 3 študijah. Bolniki z več kot 25 % povečanjem parcialnih napadov so prikazani na levi kot »poslabšanje«. Bolniki z izboljšanjem v odstotnem zmanjšanju osnovne pogostnosti parcialnih napadov so prikazani v 4 kategorijah na desni. Odstotek bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti napadov je bil 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % in 37,8 % za placebo, 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan.

Slika 1: Delež bolnikov po kategoriji odziva napadov na brivaracetam in placebo v obdobju 12 tednov v vseh treh dvojno slepih ključnih kliničnih študijah



V združeni analizi treh ključnih kliničnih študij niso opazili sprememb učinkovitosti (merjeno kot 50 % stopnja odzivnosti) v razponu odmerkov od 50 mg/dan do 200 mg/dan, če je bil brivaracetam kombiniran z antiepileptiki, ki inducirajo ali ne inducirajo encimov. V kliničnih študijah so bili pri 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) in 4,0 % (10/249) bolnikov, ki so prejeli brivaracetam v odmerkih po 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, napadi odpravljeni med 12-tedenskim zdravljenjem, v primerjavi z 0,5 % (2/418) pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih z napadi tipa IC (sekundarni generalizirani tonično-klonični napadi), zdravljenih z brivaracetamom, so v primerjavi z izhodiščem opazili izboljšanje v mediani odstotka zmanjšanja pogostnosti napadov na 28 dni (pri 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) in 82,1 % (n=75) bolnikov, ki so prejeli 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, v primerjavi s 33,3 % (n=115) bolnikov, ki so prejeli placebo).

Učinkovitost brivaracetama pri samostojnem zdravljenju ni bila ugotovljena. Uporaba brivaracetama pri samostojnem zdravljenju ni priporočena.

Zdravljenje z levetiracetamom

V dveh randomiziranih kliničnih študijah faze 3, nadzorovanih s placebom, je bil levetiracetam uporabljen kot sočasni antiepileptik pri približno 20 % bolnikov. Čeprav je bilo število preskušancev omejeno, niso opazili prednosti brivaracetama v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so sočasno jemali levetiracetam, kar lahko odraža konkurenco na mestu vezave SV2A. Prav tako niso ugotovili dodatnih zadržkov glede varnosti in prenašanja.

V tretji študiji je vnaprej specificirana analiza pokazala učinkovitost v primerjavi s placebom za 100 mg/dan in 200 mg/dan pri bolnikih, ki so bili prej izpostavljeni levetiracetamu. Nižja učinkovitost, ki so jo opazili pri teh bolnikih v primerjavi z levetiracetamom naivnimi bolniki, je bila verjetno zaradi večjega števila prej uporabljenih antiepileptikov in večje pogostnosti napadov v izhodišču.

Starejši (stari 65 let in več)

V treh ključnih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah je bilo udeleženih 38 starejših bolnikov, starih med 65 in 80 let. Podatkov sicer ni veliko, vendar je bila učinkovitost primerljiva z učinkovitostjo pri mlajših preskušancih.

Podaljšane odprte študije

V vseh študijah se je 81,7 % bolnikov, ki so zaključili randomizirane študije, vključilo v dolgotrajne odprte študije. Od začetka sodelovanja v randomiziranih študijah je bilo 5,3 % preskušancev, ki so bili izpostavljeni brivaracetamu 6 mesecev ($n=1500$), brez napadov, v primerjavi s 4,6 % oziroma 3,7 % za preskušance, ki so bili izpostavljeni 12 mesecev ($n=1188$) oziroma 24 mesecev ($n=847$). Vendar pa, ker je visok delež preskušancev (26 %) prekinilo sodelovanje v odprtih študijah zaradi pomanjkanja učinkovitosti, se je lahko pri selekciji pojavila pristranskost, saj so se preskušanci, ki so ostali v študiji odzvali boljše od tistih, ki so jo predčasno zaključili.

Pri bolnikih, ki so jih spremljali v podaljšanih odprtih študijah za obdobje do 8 let, je bil varnostni profil podoben tistemu, ki so ga opazili v kratkotrajnih kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 2 leti in več, imajo parcialni epileptični napadi podobno patofiziologijo kot pri mladoletnikih in odraslih. Izkušnje s protiepileptičnimi zdravili kažejo, da je mogoče rezultate študij učinkovitosti ekstrapolirati na otroke do starosti 2 let, če so bile prilagoditve na pediatrični odmerek določene in varnost dokazana (glejte poglavji 5.2 in 4.8). Odmerki pri bolnikih od 2. leta starosti so bili opredeljeni s prilagoditvijo odmerka na podlagi telesne mase, ugotovljeni tako, da so bile dosežene koncentracije v plazmi podobne tistim pri odraslih, ki so jemali učinkovite odmerke (glejte poglavje 5.2).

V dolgoročni, nenadzorovani, odprti študiji varnosti so bili vključeni otroci (stari od 1 meseca do manj kot 16 let), ki so po koncu farmakokinetične študije zdravljenje nadaljevali (glejte poglavje 5.2), otroci, ki so nadaljevali zdravljenje po koncu i.v. (intravenske) študije varnosti, in otroci, ki so bili vključeni neposredno v študijo varnosti. Otroci, ki so bili vključeni neposredno, so prejeli začetni odmerek brivaracetama 1 mg/kg/dan; odvisno od odziva in prenašanja so odmerek povečali do 5 mg/kg/dan s podvajanjem odmerka v tedenskih intervalih. Noben otrok ni prejel odmerka, večjega kot 200 mg/dan. Za otroke, ki so tehtali 50 kg ali več, je bil začetni odmerek brivaracetama 50 mg/dan, ki so ga glede na odziv in prenašanje povečali do največ 200 mg/dan v tedenskih korakih po 50 mg/dan.

V odprti, združeni varnostni in farmakokinetični študiji pri dopolnilnem zdravljenju je 186 otrok s parcialnimi napadi, starih od 1 meseca do <16 let, prejelo brivaracetam, pri čemer se jih je 149 zdravilo ≥ 3 mesece, 138 ≥ 6 mesecev, 123 ≥ 12 mesecev, 107 ≥ 24 mesecev in 90 ≥ 36 mesecev.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z brivaracetamom iz ene ali več podskupin pediatrične populacije z epilepsijo s parcialnimi napadi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Filmsko obložene tablete brivaracetama, peroralna raztopina in raztopina za intravensko injiciranje kažejo enak AUC, medtem ko je največja plazemska koncentracija po intravenski uporabi rahlo večja. Brivaracetam kaže linearno in časovno neodvisno farmakokinetiko z nizko variabilnostjo pri posameznih preskušancih in med njimi. Absorbira se v celoti, vezava na plazemske beljakovine je zelo nizka, ledvično izločanje sledi obsežni biotransformaciji in presnovki so farmakološko neaktivni.

Absorpcija

Brivaracetam se hitro in v celoti absorbira po peroralni uporabi, absolutna biološka razpoložljivost pa je približno 100 %. Mediana čas t_{max} za tablete, zaužite s hrano, je 1 ura (razpon t_{max} je od 0,25 do 3 h).

Sočasno jemanje z obrokom z visoko vsebnostjo maščob upočasni stopnjo absorpcije (mediana čas t_{max} je 3 h) in zniža največjo plazemsko koncentracijo (za 37 %) brivaracetama, medtem ko je obseg absorpcije nespremenjen.

Porazdelitev

Brivaracetam se šibko veže ($\leq 20\%$) na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve je 0,5 l/kg, kar je blizu celotni količini vode v telesu.

Zaradi svoje lipofilnosti (log P) ima brivaracetam visoko sposobnost prehajanja skozi celično membrano.

Biotransformacija

Brivaracetam se primarno presnavlja s hidrolizo amidnega dela, tako da tvori ustrezno karboksilno kislino (približno 60 % izločene učinkovine), in sekundarno s hidroksilacijo propilne stranske verige (približno 30 % izločene učinkovine). Hidrolizo amidnega dela, ki vodi do presnovka v obliki karboksilne kisline (34 % odmerka v urinu), omogoča amidaza v jetrih in izven njih. Hidroksilacija brivaracetama *in vitro* je primarno posredovana s CYP2C19. Oba presnovka se nadalje presnavljata v skupno hidroksilirano kislino, ki se tvori predvsem s hidroksilacijo propilne stranske verige na presnovku karboksilne kisline (v glavnem s CYP2C9). Pri človeških preskušancih, ki so imeli neučinkovite mutacije CYP2C19, se je proizvodnja hidroksi presnovka *in vivo* zmanjšala za 10-krat, medtem ko se je brivaracetam povečal za 22 % oziroma 42 % pri posameznikih z mutacijo enega ali obeh alelov. Noben od treh presnovkov ni farmakološko aktiven.

Izločanje

Brivaracetam se primarno izloča s presnovo in izločanjem z urinom. Več kot 95 % odmerka, vključno s presnovki, se izloči z urinom v 72 urah po zaužitju. Manj kot 1 % odmerka se izloči z blatom in manj kot 10 % brivaracetama se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Končni plazemski razpolovni čas ($t_{1/2}$) je približno 9 ur. Skupni plazemski očistek pri bolnikih je bil ocenjen na 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je sorazmerna z odmerkom od 10 do vsaj 600 mg.

Medsebojno delovanje z zdravili

Brivaracetam se iz telesa čisti po več poteh, vključno z ledvičnim izločanjem, hidrolizo, ki ni posredovana s CYP, in z oksidacijami, posredovanimi s CYP. Brivaracetam *in vitro* ni substrat za človeški P-glikoprotein (P-gp), proteine odporne proti večim učinkovinom 1 in 2 in verjetno ne za organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1) in OATP1B3.

Testi *in vitro* so pokazali, da naj zaviralci CYP (npr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4) ne bi pomembno vplivali na presnovno pot brivaracetama.

In vitro, pri klinično pomembnih koncentracijah, brivaracetam ni bil zaviralec CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ali prenašalcev P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OCT1. *In vitro* brivaracetam ni induciralec CYP1A2.

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Starejši (stari 65 let in več)

V študiji pri starejših preiskovancih (starih od 65 do 79 let, očistek kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²), ki so prejeli brivaracetam v odmerku 400 mg/dan dvakrat na dan, je bil plazemski razpolovni čas brivaracetama 7,9 oziroma 9,3 ure v skupinah od 65 do 75 oziroma > 75 let. Plazemski očistek brivaracetama v stanju dinamičnega ravnovesja je bil podoben (0,76 ml/min/kg) kot pri mladih zdravih moških preskušancih (0,83 ml/min/kg) (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Študija preskušancev s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m², niso potrebovali dialize) je pokazala, da je bil plazemski AUC brivaracetama zmerno povišan (+ 21 %) v primerjavi z zdravimi kontroliranimi preskušanci, medtem ko se je AUC kislinskih, hidroksi in hidroksikislinskih presnovkov povečal 3-, 4- oziroma 21-krat. Ledvični očistek teh neaktivnih presnovkov se je zmanjšal za 10-krat. Hidroksikislinski presnovek v predkliničnih študijah ni pokazal nobenih varnostnih zadržkov. Brivaracetama pri bolnikih, ki so na hemodializi, niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetična študija pri preskušancih s cirozo jeter (razredi A, B in C po Child-Pugh) je pokazala podobna povečanja izpostavljenosti brivaracetamu ne glede na resnost bolezni (50 %, 57 % in 59 %) v primerjavi z ustreznimi zdravimi kontroliranimi preskušanci (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

Pri razponu telesne mase od 46 do 115 kg so ocenili približno 40 % zmanjšanje plazemske koncentracije v dinamičnem ravnovesju. Vendar to ne šteje za klinično pomembno razliko.

Spol

Pri farmakokinetiki brivaracetama ni klinično pomembnih razlik med spoloma.

Rasa

Rasa (belci, Azijci) ni pomembno vplivala na farmakokinetiko brivaracetama v modeliranju populacijske farmakokinetike pri bolnikih z epilepsijo. Število bolnikov drugih ras je bilo majhno.

Povezava med farmakokinetiko/farmakodinamiko

EC₅₀ (plazemska koncentracija brivaracetama, ki ustreza 50 % največjega učinka) je bila ocenjena na 0,57 mg/l. Ta plazemska koncentracija je rahlo nad mediano izpostavljenosti, ki je bila dosežena pri odmerkih brivaracetama 50 mg/dan. Nadaljnje zmanjšanje pogostosti epileptičnih napadov je bilo doseženo s povečanjem odmerka na 100 mg/dan in doseže konstantno raven pri 200 mg/dan.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji s 3-tedenskim obdobjem ocenjevanja in tedenskim določenim titriranjem v 3 korakih s peroralno raztopino brivaracetama, je bilo ocenjenih 99 preskušancev, starih od 1 meseca do < 16 let. Brivaracetam so dajali v tedensko naraščajočih odmerkih približno 1 mg/kg/dan, 2 mg/kg/dan in 4 mg/kg/dan. Vsi odmerki so bili prilagojeni na telesno maso in niso preseгли največjega odmerka 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan. Ob koncu obdobja ocenjevanja so bili lahko preskušanci primerni za vstop v dolgotrajno študijo sledenja, v kateri so še naprej jemali zadnji prejeti odmerek (glejte poglavje 4.8). Koncentracije v plazmi so bile sorazmerne z odmerkom v vseh starostnih skupinah. Modeliranje populacijske farmakokinetike je bilo izvedeno na podlagi redkih podatkov o plazemskih koncentracijah, zbranih v 3-tedenski farmakokinetični študiji in tekoči dolgotrajni študiji sledenja. V analizo je bilo vključenih 232 pediatričnih bolnikov z epilepsijo, starih od 2 mesecev do 17 let. Analiza je pokazala, da odmerki 5,0 mg/kg/dan (telesna masa 10–20 kg) in 4,0 mg/kg/dan (telesna masa 20–50 kg), povzročajo enako povprečno plazemsko koncentracijo v dinamičnem ravnovesju kot pri odraslih, ki so prejeli 200 mg/dan. Ocenjeni plazemski očistek je bil 0,96 l/uro za otroke, ki so tehtali 10 kg, 1,61 l/uro za otroke, ki so tehtali 20 kg, 2,18 l/uro za otroke, ki so tehtali 30 kg in 3,19 l/uro za otroke, ki so tehtali 50 kg. Za primerjavo je bil ocenjeni plazemski očistek za odrasle bolnike 3,58 l/uro (70 kg telesne mase). Trenutno kliničnih podatkov za novorojenčke ni na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah varnostne farmakologije so bili poglavitni učinki povezani s centralnim živčnim sistemom (predvsem začasna depresija centralnega živčnega sistema in zmanjšana spontana lokomotorična dejavnost), ki je bila opažena pri večkratnikih (več kot 50-krat) farmakološko aktivnega odmerka brivaracetama 2 mg/kg. Učenje in delovanje spomina nista bila prizadeta.

Pri študijah toksikologije s ponavljajočimi se odmerki pri psih, z izpostavljenostjo podobno klinični plazemski AUC, so ugotovili hepatotoksične učinke (predvsem porfirijo), vendar tega v kliničnih študijah niso opazili. Kljub temu pa toksikološki podatki, zbrani o brivaracetamu in strukturno povezanih spojinah, kažejo, da so se spremembe v pasjih jetrih razvile z mehanizmi, ki niso relevantni za ljudi. Pri podganah in opicah po kroničnem dajanju brivaracetama pri od 5- do 42-kratni klinični izpostavljenosti AUC niso opazili neželenih učinkov na jetra. Pri opicah so se znaki vpliva na centralni živčni sistem (ležanje, izguba ravnotežja, nerodni gibi) pojavili pri 64-krat višji od kliničnega C_{max} . Ti učinki so bili sčasoma manj očitni.

Študije genotoksičnosti niso ugotovile mutagene ali klastogene aktivnosti. Študije karcinogenosti na podganah niso pokazale onkogenega potenciala, medtem ko je bila povečana incidenca tumorjev jetrnih celic pri mišjih samcih smatrana kot rezultat negenotoksičnega mehanizma delovanja, povezanega z induciranjem jetrnih encimov, podobnega kot pri fenobarbitonu, kar je znan specifičen pojav za glodavce.

Brivaracetam ni vplival na plodnost samcev ali samic ter pri podganah in kuncih ni kazal teratogenega potenciala. Embriotoksičnost so opazili pri kuncih pri za mater toksičnem odmerku brivaracetama, pri čemer je bila raven izpostavljenosti 8-kratnik klinične izpostavljenosti AUC pri največjem priporočenem odmerku. Pri podganah se je izkazalo, da brivaracetam zlahka prehaja skozi placento in se izloča v mleko doječih podgan v koncentracijah, ki so podobne materinim ravnam v plazmi.

Brivaracetam pri podganah ni kazal potenciala za razvoj odvisnosti.

Študije pri mladičih živali

Pri mladičih podgan je brivaracetam z ravno izpostavljenosti, ki je od 6- do 15-krat višja od klinične izpostavljenosti AUC pri največjem priporočenem odmerku, povzročal neželene razvojne učinke (tj. smrtnost, klinični znaki, manjša telesna masa in manjša masa možganov). Neželenih učinkov na delovanje centralnega živčnega sistema ni bilo, prav tako niso bili opaženi pri nevropatoloških in histopatoloških preiskavah možganov. Pri mladičih psov so bile spremembe, ki jih je povzročil brivaracetam s stopnjo izpostavljenosti, ki je bila 6-krat višja od klinične AUC, podobne spremembam, opaženim pri odraslih živalih. Pri standardnih razvojnih in zrelostnih opazovanih dogodkih ni bilo neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
betadeks
brezvodna laktoza
magnezijev stearat

Obloga

Briviact 10 mg filmsko obložene tablete
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec

Briviact 25 mg filmsko obložene tablete
polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Briviact 50 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Briviact 75 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Briviact 100 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Briviact 10 mg filmsko obložene tablete

- Pakiranje po 14, 56 filmsko obloženih tablet in večkratno pakirane, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.
- Pakiranje po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.

Briviact 25 mg filmsko obložene tablete

- Pakiranje po 14, 56 filmsko obloženih tablet in večkratno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.
- Pakiranje po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.

Briviact 50 mg filmsko obložene tablete

- Pakiranje po 14, 56 filmsko obloženih tablet in večkratno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.
- Pakiranje po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.

Briviact 75 mg filmsko obložene tablete

- Pakiranje po 14, 56 filmsko obloženih tablet in v večkratno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.
- Pakiranje po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.

Briviact 100 mg filmsko obložene tablete

- Pakiranje po 14, 56 filmsko obloženih tablet in večkratno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.
- Pakiranje po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta v pretisnih oмотih PVC/PCTFE-aluminij.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

EU/1/15/1073/020
EU/1/15/1073/023
EU/1/15/1073/024
EU/1/15/1073/025
EU/1/15/1073/026
EU/1/15/1073/027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. januar 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 9. oktober 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Briviact 10 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 10 mg brivaracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml peroralne raztopine vsebuje 168 mg sorbitola (E420), 1 mg metilparahidroksibenzoata (E218) in največ 5,5 mg propilenglikola (E1520).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Rahlo viskozna, bistra, brezbarvna do rumenkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Briviact je indicirano za dopolnilno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravnik mora predpisati najustreznejšo obliko in jakost glede na telesno maso ter odmerek. Priporoča se, da starš ali negovalec zdravilo Briviact peroralno raztopino aplicira z merilnim pripomočkom, priloženim v škatli (10-ml ali 5-ml brizga za peroralno dajanje).

Priporočeno odmerjanje za odrasle, mladostnike in otroke od 2. leta starosti je povzeto v spodnji tabeli. Odmerek je treba dajati razdeljen na dva enaka odmerka v približno 12-urnem presledku.

Priporočeni začetni odmerek	Priporočeni vzdrževalni odmerek	Razpon terapevtskega odmerka*
<u>Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli</u>		
50 mg/dan (ali 100 mg/dan)**	100 mg/dan	50–200 mg/dan
<u>Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg</u>		
1 mg/kg/dan (do 2 mg/kg/dan)**	2 mg/kg/dan	1–4 mg/kg/dan
<u>Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg</u>		
1 mg/kg/dan (do 2,5 mg/kg/dan)**	2,5 mg/kg/dan	1–5 mg/kg/dan

* Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati znotraj tega razpona učinkovitega odmerka.

** Na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov

Odrasli

Na podlagi zdravnikove ocene razmerja med zahtevanim zmanjšanjem epileptičnih napadov in potencialnimi neželenimi učinki je priporočeni začetni odmerek bodisi 50 mg/dan ali 100 mg/dan. Glede na odziv posameznega bolnika in prenašanje se lahko odmerek prilagaja v razponu učinkovitega odmerka od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi s 100 mg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 100 mg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka 50 mg/dan in 200 mg/dan.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi z odmerki do 2 mg/kg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 2 mg/kg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka 1 mg/kg/dan in 4 mg/kg/dan.

Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi z odmerki do 2,5 mg/kg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 2,5 mg/kg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka od 1 mg/kg/dan do 5 mg/kg/dan.

Odmerek na vnos za vsakega bolnika se izračuna po naslednji formuli:

$$\text{Količina na dajanje (ml)} = [\text{telesna masa (kg)} \times \text{dnevni odmerek (mg/kg/dan)}] \times 0,05$$

Zdravilo Briviacet peroralna raztopina je opremljeno s/z:

- 5-ml brizgo (modre graduacijske oznake), graduirano v korakih po 0,1 ml (vsak 0,1-ml korak ustreza 1 mg brivaracetama). Prikazane so dodatne graduacijske oznake za 0,25 ml in 0,75 ml, ki se začnejo pri 0,25 ml in do 5 ml.
- 10-ml brizgo (črne graduacijske oznake), graduirano v korakih po 0,25 ml (vsak 0,25-ml korak ustreza 2,5 mg brivaracetama)

Zdravnik mora bolnika poučiti o uporabi ustrezne brizge.

Če je izračunani odmerek na vnos 5 mg (0,5 ml) ali več in do 50 mg (5 ml), je treba uporabiti 5-ml brizgo za peroralno dajanje.

Če je izračunani odmerek na vnos večji od 50 mg (5 ml), je treba uporabiti večjo 10-ml brizgo za peroralno dajanje.

Izračunani odmerek je treba zaokrožiti na najbližjo graduacijsko oznako. Če je izračunani odmerek na enaki razdalji med dvema graduacijskima oznakama, je treba uporabiti večjo graduacijsko oznako. V spodnji preglednici so količine za peroralno raztopino na vnos, odvisne od predpisanega odmerka in telesne mase. Natančna količina peroralne raztopine se izračuna s podatkom o natančni telesni masi otroka.

Upoštevajte, da je odmerek omejen glede na razpoložljive oznake na brizgi. Na primer, za bolnika, ki potrebuje odmerek 2,15 ml, je treba uporabljeno količino zaokrožiti na 2,2 ml, saj lahko s 5-ml brizgo odmerimo le 2,1 ml ali 2,2 ml. Podobno bi bilo treba količino 1,13 ml zaokrožiti navzdol na in tako uporabiti količino 1,1 ml.

Količina peroralne raztopine, ki se uporabi za mladostnike in otroke, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasle				
Predpisani odmerek	<i>Za odmerek 50 mg/dan</i> 25 mg/vnos	<i>Za odmerek 100 mg/dan</i> 50 mg/vnos	<i>Za odmerek 150 mg/dan</i> 75 mg/vnos	<i>Za odmerek 200 mg/dan</i> 100 mg/vnos
Priporočena brizga	5 ml		10 ml	
Telesna masa	Uporabljena količina		Uporabljena količina	
50 kg ali več	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

Količina peroralne raztopine, ki se uporabi za mladostnike in otroke, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg				
Predpisani odmerek	<i>Za odmerek 1 mg/kg/dan</i> 0,05 ml/kg/vnos (ustreza 0,5 mg/kg/vnos)	<i>Za odmerek 2 mg/kg/dan</i> 0,1 ml/kg/vnos (ustreza 1 mg/kg/vnos)	<i>Za odmerek 3 mg/kg/dan</i> 0,15 ml/kg/vnos (ustreza 1,5 mg/kg/vnos)	<i>Za odmerek 4 mg/kg/dan</i> 0,2 ml/kg/vnos (ustreza 2 mg/kg/vnos)
Priporočena brizga	5 ml		5 ml ali 10 ml*	
Telesna masa	Uporabljena količina		Uporabljena količina	
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)
*Pri količini nad 5 ml in do 10 ml je treba bolnika poučiti, naj uporabi 10-ml brizgo za peroralno dajanje				

Količina peroralne raztopine, ki se uporabi za otroke, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg					
Predpisani odmerek	<i>Za odmerek 1 mg/kg/dan</i> 0,05 ml/kg/vnos (ustreza 0,5 mg/kg/vnos)	<i>Za odmerek 2,5 mg/kg/dan</i> 0,125 ml/kg/vnos (ustreza 1,25 mg/kg/vnos)	<i>Za odmerek 3 mg/kg/dan</i> 0,15 ml/kg/vnos (ustreza 1,5 mg/kg/vnos)	<i>Za odmerek 4 mg/kg/dan</i> 0,2 ml/kg/vnos (ustreza 2 mg/kg/vnos)	<i>Za odmerek 5 mg/kg/dan</i> 0,25 ml/kg/vnos (ustreza 2,5 mg/kg/vnos)
Priporočena brizga: 5 ml					
Telesna masa	Uporabljena količina				
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)

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, je priporočeno, da vzame en odmerek takoj, ko se spomni, naslednji odmerek pa ob običajnem jutranjem ali večernem času. S tem se je mogoče izogniti padcu plazemske koncentracije brivaracetama pod raven učinkovitosti in preprečiti nastop prebojnih epileptičnih napadov.

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z brivaracetamom prekiniti pri bolnikih starejših od 16 let, je priporočeno postopno zmanjševanje odmerka po 50 mg/dan na teden.

Če je treba zdravljenje z brivaracetamom prekiniti pri bolnikih mlajših od 16 let, je priporočeno, da se odmerek zmanjša za največ polovico odmerka vsak teden do odmerka 1 mg/kg/dan (za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg) ali 50 mg/dan (za bolnike s telesno maso 50 kg ali več).

Po 1 tednu zdravljenja s 50 mg/dan je v zadnjem tednu zdravljenja priporočen odmerek 20 mg/dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari 65 let in več)

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Klinične izkušnje pri bolnikih starih ≥ 65 let so omejene.

Okvara ledvic

Za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Zaradi pomanjkanje podatkov brivaracetam ni priporočen za bolnike s končno ledvično odpovedjo na dializi.

Na podlagi podatkov pri odraslih prilaganje odmerka pri pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno. Klinični podatki za pediatrične bolnike z okvaro ledvic niso na voljo.

Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih s kronično okvaro jeter je bila izpostavljenost brivaracetamu povečana. Pri bolnikih z okvaro jeter se za vse stopnje okvare jeter priporočajo naslednji prilagojeni odmerki, razdeljeni na 2 enaka odmerka v približno 12-urnem presledku (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Kliničnih podatkov o pediatričnih bolnikih z okvaro jeter ni.

Starost in telesna masa	Priporočeni začetni odmerek	Priporočen največji dnevni odmerek
Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli	50 mg/dan	150 mg/dan
Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg	1 mg/kg/dan	3 mg/kg/dan
Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg	1 mg/kg/dan	4 mg/kg/dan

Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let

Učinkovitost brivaracetama pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralno raztopino brivaracetama lahko bolnik razredči z vodo ali sokom neposredno pred zaužitjem. Jemati jo je mogoče s hrano ali brez (glejte poglavje 5.2). Za dajanje peroralne raztopine brivaracetama se lahko uporablja nazogastrična sonda ali sonda za gastrostomijo.

Zdravilo Briviacet peroralna raztopina je na voljo s 5-ml in 10-ml brizgo za peroralno dajanje in adapterjem.

Navodila za uporabo so navedena v Navodilu za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali druge derivate pirolidona ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptiki, vključno z brivaracetamom, so pri večih indikacijah poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij antiepileptikov. Mehanizem tveganja ni poznan, razpoložljivi podatki pa ne izključujejo možnosti povečanja tveganja pri zdravljenju z brivaracetamom.

Bolnike je treba spremljati zaradi znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega vedenja ali razmišljanja. Glejte tudi poglavje 4.8, pediatrični podatki.

Okvara jeter

Kliničnih podatkov o uporabi brivaracetama pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter ni veliko. Za bolnike z okvaro jeter je priporočena prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

Peroralna raztopina brivaracetama vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Fruktozna intoleranca

To zdravilo vsebuje 168 mg sorbitola (E420) v 1 ml. Bolniki z dedno intoleranco na fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Pomožne snovi, ki lahko povzročijo intoleranco

Peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), ki lahko povzroči alergijske reakcije, (lahko zapoznele).

Peroralna raztopina brivaracetama vsebuje propilenglikol (E1520).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakodinamične interakcije

Sočasno zdravljenje z levetiracetamom

V kliničnih študijah, kljub njihovem omejenemu številu, niso opazili koristi brivaracetama v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so sočasno jemali levetiracetam. Prav tako niso ugotovili dodatnih zadržkov glede varnosti in prenašanja zdravila (glejte poglavje 5.1).

Interakcije z alkoholom

V študiji farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med enkratnim odmerkom brivaracetama 200 mg in neprekinjeno infuzijo etanola 0,6 g/l pri zdravih preskušancih ni bilo farmakokinetičnih interakcij, vendar je brivaracetam približno podvojil učinek alkohola na psihomotorične funkcije, pozornost in spomin. Jemanje brivaracetama z alkoholom ni priporočljivo.

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko brivaracetama

Podatki *in vitro* kažejo, da ima brivaracetam nizek interakcijski potencial. Glavna presnovna pot brivaracetama je najpomembnejša od CYP neodvisna hidroliza. Druga presnovna pot vključuje hidrosilacijo, posredovano s CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Plazemske koncentracije brivaracetama se lahko povečajo, če se ta daje sočasno z močnimi zaviralci CYP2C19 (npr. flukonazol, fluvoksamin), vendar se tveganje klinično pomembnih interakcij, posredovanih s CYP2C19, smatra za nizko. Na voljo so omejeni klinični podatki, ki kažejo, da lahko sočasna uporaba kanabidiola poveča plazemsko izpostavljenost brivaracetama, verjetno z zaviranjem CYP2C19, vendar je klinični pomen negotov.

Rifampicin

Pri zdravih preskušancih je sočasno dajanje z močnim induktorjem encimov rifampicinom (600 mg/dan, 5 dni) zmanjšalo površino pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC – *area under curve*) brivaracetama za 45 %. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo razmisliti o prilagoditvi odmerka brivaracetama pri bolnikih, ki začenejajo ali zaključujejo zdravljenje z rifampicinom.

Antiepileptiki, ki močno inducirajo encime

Plazemske koncentracije brivaracetama se zmanjšajo pri sočasnem jemanju antiepileptikov, ki močno inducirajo encime (karbamazepin, fenobarbital, fentoin), vendar prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte preglednico 1).

Drugi induktorji encimov

Tudi drugi močni induktorji encimov (npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost brivaracetama. Zato je treba previdno izvesti začetek ali konec zdravljenja s šentjanževko.

Učinki brivaracetama na druga zdravila

Brivaracetam v odmerku 50 ali 150 mg/dan ni vplival na AUC midazolama (ki ga presnavlja CYP3A4). Tveganje klinično pomembnih interakcij s CYP3A4 se smatra za nizko.

Študije *in vitro* so pokazale, da brivaracetam zavira, malo zavira ali ne zavira, izooblike CYP450 razen CYP2C19. Brivaracetam lahko poveča plazemske koncentracije učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Pri testiranju *in vitro* brivaracetam ni induciral CYP1A1/2, ampak je induciral CYP3A4 in CYP2B6. *In vivo* indukcije CYP3A4 niso opazili (glejte midazolam zgoraj). *In vivo* indukcije CYP2B6 niso preučevali in brivaracetam lahko zmanjša plazemske koncentracije učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2B6 (npr. efavirenz). *In vitro* študije interakcij, kjer so ugotavljali potencialne zaviralne učinke na prenašalce so pokazale, da ni klinično pomembnih učinkov, razen na OAT3. Brivaracetam zavira OAT3 s polovico največje zaviralne koncentracije, ki je 42-krat večja kot C_{max} pri največjem kliničnem odmerku. Brivaracetam 200 mg/dan lahko poveča plazemske koncentracije učinkovin, ki se prenašajo z OAT3.

Antiepileptiki

Potencialne interakcije brivaracetama (od 50 mg/dan do 200 mg/dan) z drugimi antiepileptiki so preiskovali v združeni analizi plazemskih koncentracij zdravil iz vseh študij faze 2–3 v populacijski farmakokinetični analizi s placebom nadzorovanih kliničnih študij faze 2–3 in v namenskih študijah interakcij med dvema zdraviloma (za naslednje antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fentoin in topiramet). Učinek interakcij na plazemsko koncentracijo je povzet v preglednici 1 (povečanje je označeno z ↑, zmanjšanje z ↓, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa kot AUC, največja opažena koncentracija kot C_{max}).

Preglednica 1: Farmakokinetične interakcije med brivaracetamom in drugimi antiepileptiki

Sočasno uporabljeni antiepileptiki	Učinek antiepileptikov na plazemsko koncentracijo brivaracetama	Učinek brivaracetama na plazemsko koncentracijo antiepileptikov
karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	karbamazepin – nič karbamazepin epoksid ↑ (glejte spodaj) Prilagoditev odmerka ni potrebna.
klobazam	Podatki niso na voljo	Nič
klonazepam	Podatki niso na voljo	Nič
lakoamid	Podatki niso na voljo	Nič
lamotrigin	Nič	Nič
levetiracetam	Nič	Nič
okskarbazepin	Nič	Nič (monohidroksi derivat, MHD)
fenobarbital	AUC 19 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	Nič
fentoin	AUC 21 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	Nič ^a AUC 20 % ↑ ^a C_{max} 20 % ↑
pregabalin	Podatki niso na voljo	Nič
topiramet	Nič	Nič
valprojska kislina	Nič	Nič
zonisamid	Podatki niso na voljo	Nič

^a temelji na študiji, ki vključuje dajanje brivaracetama, kot supratrapevtskega odmerka 400 mg/dan

Karbamazepin

Brivaracetam je zmeren reverzibilni zaviralec epoksid-hidrolaze, kar povzroči povečano koncentracijo karbamazepin epoksida, aktivnega presnovka karbamazepina. V nadzorovanih kliničnih študijah se je plazemska koncentracija karbamazepin epoksida z majhno variabilnostjo povečala za povprečno 37 %, 62 % in 98 % pri odmerkih brivaracetama 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan. Varnostnih tveganj niso opazili. Aditivnega učinka brivaracetama in valproata na AUC karbamazepin epoksida ni bilo.

Peroralni kontraceptivi

Sočasno dajanje brivaracetama (100 mg/dan) in peroralnih kontraceptivov, ki so vsebovali etinilestradiol (0,03 mg) in levonorgestrel (0,15 mg), ni vplivalo na farmakokinetiko nobene od učinkovin. Pri sočasnem dajanju brivaracetama v odmerku 400 mg/dan (dvakratni največji priporočeni dnevni odmerek) s peroralnimi kontraceptivi, ki so vsebovali etinilestradiol (0,03 mg) in levonorgestrel (0,15 mg), so opazili zmanjšanje AUC za estrogen in progestin za 27 % oz. 23 %, vendar to ni vplivalo na zaustavitev ovulacije. V splošnem ni bilo sprememb v profilih koncentracija-čas za endogene označevalce estradiol, progesteron, luteinizirajoči hormon (LH), folikle stimulirajoči hormon (FSH), in globulin, ki se veže na spolne hormone (SHBG).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravniki se morajo z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo brivaracetam, pogovoriti o načrtovanju družine in kontracepciji (glejte Nosečnost).

Če se ženska odloči, da bo zanosila, je treba uporabo brivaracetama ponovno ovrednotiti.

Nosečnost

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Za vse antiepileptike so dokazali, da je pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo prevalenca malformacij od dva- do trikrat višja kot stopnja v splošni populaciji, ki je približno 3 %. V zdravljeni populaciji so pri politerapiji opazili povečanje malformacij. Vendar ni jasno, koliko je za to odgovorno zdravljenje in koliko osnovna bolezen. Prekinitev zdravljenja z antiepileptiki lahko povzroči poslabšanje bolezni, kar bi lahko škodovalo materi in plodu.

Tveganja, povezana z brivaracetamom

O uporabi brivaracetama pri nosečnicah je na voljo omejena količina podatkov. Ni podatkov o prehajanju skozi placento pri ljudeh, vendar je bilo pri podganah dokazano, da brivaracetam zlahka prehaja skozi placento (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. V študijah na živalih niso zaznali teratogenega potenciala brivaracetama (glejte poglavje 5.3).

V kliničnih študijah so brivaracetam uporabili kot dopolnilno zdravljenje. Če so ga uporabili skupaj s karbamazepinom, je sprožil z odmerkom povezano povečanje koncentracije aktivnega presnovka, karbamazepin epoksida (glejte poglavje 4.5). Ni dovolj podatkov, da bi lahko določili klinični pomen tega učinka med nosečnostjo.

Kot varnostni ukrep se brivaracetam med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni klinično potrebno, tj. če korist za mater jasno upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Brivaracetam se izloča v materino mleko. Ob upoštevanju koristi zdravila za mater se je treba odločiti, ali naj se prekine dojenje ali jemanje brivaracetama. V primeru sočasnega dajanja brivaracetama in karbamazepina se lahko poveča količina karbamazepin epoksida, ki se izloča v materino mleko. Ni dovolj podatkov, da bi določili klinični pomen tega učinka.

Plodnost

O vplivu brivaracetama na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri podganah brivaracetam ni vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Brivaracetam ima blag ali zmeren učinek na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi morebitnih razlik v občutljivosti posameznikov lahko nekateri bolniki izkusijo somnolenco, omotičnost in druge simptome, povezane s centralnim živčnim sistemom. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo avta ali uporabljajo drugih potencialno nevarnih strojev, dokler niso seznanjeni z učinki brivaracetama na njihovo sposobnost opravljanja takih dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka (> 10 %) pri zdravljenju z brivaracetamom sta bila somnolenca (14,3 %) in omotica (11,0 %). Navadno sta bila blaga do zmerna. Z večanjem odmerka so poročali o povečani incidenci somnolence in utrujenosti.

Stopnja prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 3,5 %, 3,4 % in 4,0 % pri bolnikih, randomiziranih na brivaracetam z odmerki 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, in 1,7 % pri bolnikih, ki so bili randomizirani na zdravljenje s placebom. Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali pri prekinitvi zdravljenja z brivaracetamom, sta bila omotica (0,8 %) in konvulzije (0,8 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke, ki so bili ugotovljeni po pregledu baze podatkov o varnosti iz treh s placebom nadzorovanih kliničnih študij s stalnim odmerkom pri preskušancih, starih ≥ 16 let. Navedeni so po organskem sistemu in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki iz kliničnih študij
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	Gripa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	Nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Preobčutljivost tipa I
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Pogosti	Depresija, anksioznost, insomnija, razdražljivost
	Občasni	Samomorilno razmišljanje, psihotične motnje, agresija, agitacija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Omotica, somnolenca
	Pogosti	Konvulzije, vrtoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Okužbe zgornjih dihal, kašelj
Bolezni prebavil	Pogosti	Navzeja, bruhanje, zaprtost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Utrujenost

Opis izbranih neželenih učinkov

O nevtropeniji so poročali pri 0,5 % (6/1099) bolnikov, ki so jemali brivaracetam, in pri 0 % (0/459) bolnikov, ki so jemali placebo. Štirje od teh preskušancev so imeli že ob izhodišču zmanjšano število nevtrofilcev, po začetku zdravljenja z brivaracetamom pa je prišlo do dodatnega zmanjšanja števila nevtrofilcev. Noben od teh 6 primerov nevtropenije ni bil resen, ni zahteval specifičnega zdravljenja

ali povzročil prekinitve zdravljenja z brivaracetamom, poleg tega pa v povezavi z nobenim od teh primerov ni prišlo do okužb.

O samomorilnem razmišljanju so poročali pri 0,3 % (3/1099) bolnikov, ki so jemali brivaracetam, in pri 0,7 % (3/459) bolnikov, ki so jemali placebo. Pri kratkotrajnih kliničnih študijah brivaracetama pri bolnikih z epilepsijo niso zabeležili primerov izvedenih samomorov ali poskusov samomora, vendar so o obojem poročali pri podaljšanih odprtih študijah (glejte poglavje 4.4).

Med kliničnim razvojem zdravila so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali brivaracetam (9/3022) poročali o reakcijah, ki so kazale na takojšnjo preobčutljivost (tip I).

Pediatrična populacija

Varnostni profil za brivaracetam, ki so ga opazili pri otrocih od 1. meseca starosti, je bil skladen z varnostnim profilom, ki so ga opazili pri odraslih. V odprtih, nenadzorovanih, dolgoročnih študijah so o samomorilnih mislih poročali pri 4,7 % pediatričnih bolnikov (ocenjevanih od 6. leta starosti naprej, pogosteje pri mladostnikih) v primerjavi z 2,4 % odraslih in o vedenjskih motnjah so poročali pri 24,8 % pediatričnih bolnikov v primerjavi s 15,1 % odraslih. Večina dogodkov je bila po intenzivnosti blagih ali zmernih, dogodki niso bili resni in zaradi njih ni bilo treba prekiniti jemanja študijskega zdravila.

Dodatni neželeni učinek, o katerem so poročali pri otrocih, je bila psihomotorična hiperaktivnost (4,7 %).

Pri otrocih, starih od 1 meseca do < 4 leta v primerjavi s starejšimi pediatričnimi starostnimi skupinami, ni bil ugotovljen poseben vzorec neželenega dogodka (AE). Pomembni podatki o varnosti, ki bi kazali na naraščajočo incidenco določenega neželenega dogodka v tej starostni skupini, niso bili ugotovljeni. Ker so podatki, ki so na voljo za otroke, mlajše od 2 let, omejeni, brivaracetam ni indiciran v tej starostni skupini. Za novorojenčke so na voljo omejeni klinični podatki.

Starejši

Od 130 starejših preskušancev, ki so bili vključeni v razvojni program brivaracetama 2./3. faze (44 od teh z epilepsijo), je bilo 100 starih 65–74 let, 30 pa 75–84 let. Varnostni profil pri starejših bolnikih je podoben tistemu pri mlajših odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Klinične izkušnje s prevelikim odmerjanjem brivaracetama pri ljudeh so omejene. Pri zdravih preskušancih, ki so vzeli enojni odmerek 1400 mg brivaracetama, so poročali o somnolenci in omotici. V obdobju trženja so pri prevelikem odmerjanju brivaracetama poročali o naslednjih neželenih učinkih: navzeja, vrtoglavica, motnje ravnotežja, tesnoba, utrujenost, razdražljivost, agresivnost, nespečnost, depresija in samomorilne misli. Na splošno so bili neželeni učinki, povezani s prevelikim odmerjanjem brivaracetama, skladni z znanimi neželenimi učinki.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje brivaracetama ni. Zdravljenje prevelikega odmerka naj vključuje splošne podporne ukrepe. Ker se v urin izloči manj kot 10 % brivaracetama, ne gre pričakovati, da bo hemodializa pomembno izboljšala očistek brivaracetama (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki; oznaka ATC: N03AX23

Mehanizem delovanja

Brivaracetam kaže visoko in selektivno afiniteto do proteina sinaptičnega vezikla 2A (SV2A), transmembranskega glikoproteina, ki je prisoten na predsinalptični ravni v nevronih in endokrinih celicah. Čeprav natančna vloga tega proteina še ni znana, pa je ugotovljeno, da modulira eksocitozo neurotransmiterjev. Predvideva se, da je vezava na SV2A primarni mehanizem za antikonvulzijsko aktivnost brivaracetama.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost brivaracetama kot dopolnilnega zdravljenja parcialnih napadov so ugotovili v 3 randomiziranih, dvojno slepih s placebom nadzorovanih multicentričnih kliničnih študijah s fiksnimi odmerki pri preskušancih, starih 16 let in več. Dnevni odmerek brivaracetama je bil v teh študijah od 5 do 200 mg/dan. Vse študije so imele 8-tedensko izhodiščno obdobje, ki mu je sledilo 12-tedensko obdobje zdravljenja brez povečevanja odmerka. Preiskovano zdravilo je prejelo 1558 bolnikov, od teh jih je 1099 prejelo brivaracetam. Kriteriji za vključitev v študijo so zahtevali, da imajo bolniki nenadzorovane parcialne napade navkljub zdravljenju z 1 ali 2 sočasnim antiepileptikom. Bolniki so med izhodiščnim obdobjem morali imeti vsaj 8 parcialnih napadov. Primarni opazovani dogodek v študijah faze 3 je bilo odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov v primerjavi s placebom in 50 % stopnja odzivnosti na podlagi 50 % zmanjšanja pogostnosti parcialnih napadov glede na izhodišče.

V času študije so najpogosteje jemali karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), okskarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), fenitoin (10,2 %) in levetiracetam (9,8 %). Mediana izhodiščne pogostnosti napadov v 3 študijah je bila 9 napadov v 28 dneh. Bolniki so v povprečju imeli epilepsijo 23 let.

Rezultati učinkovitosti so zbrani v preglednici 2. V splošnem je bil brivaracetam učinkovit za dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov pri bolnikih, starih 16 let ali več, in pri odmerkih med 50 mg/dan in 200 mg/dan.

Preglednica 2: Ključni rezultati učinkovitosti za pogostnost parcialnih napadov na 28 dni

Študija	Placebo	Brivaracetam * statistično pomembno (p-vrednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Študija N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50 % delež odzivnosti	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	22,0* (p=0,004)	~	~
Študija N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % delež odzivnosti	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Študija N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % delež odzivnosti	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = število randomiziranih bolnikov, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila

~ Odmerek, ki ga niso preučevali

* Statistično pomembno

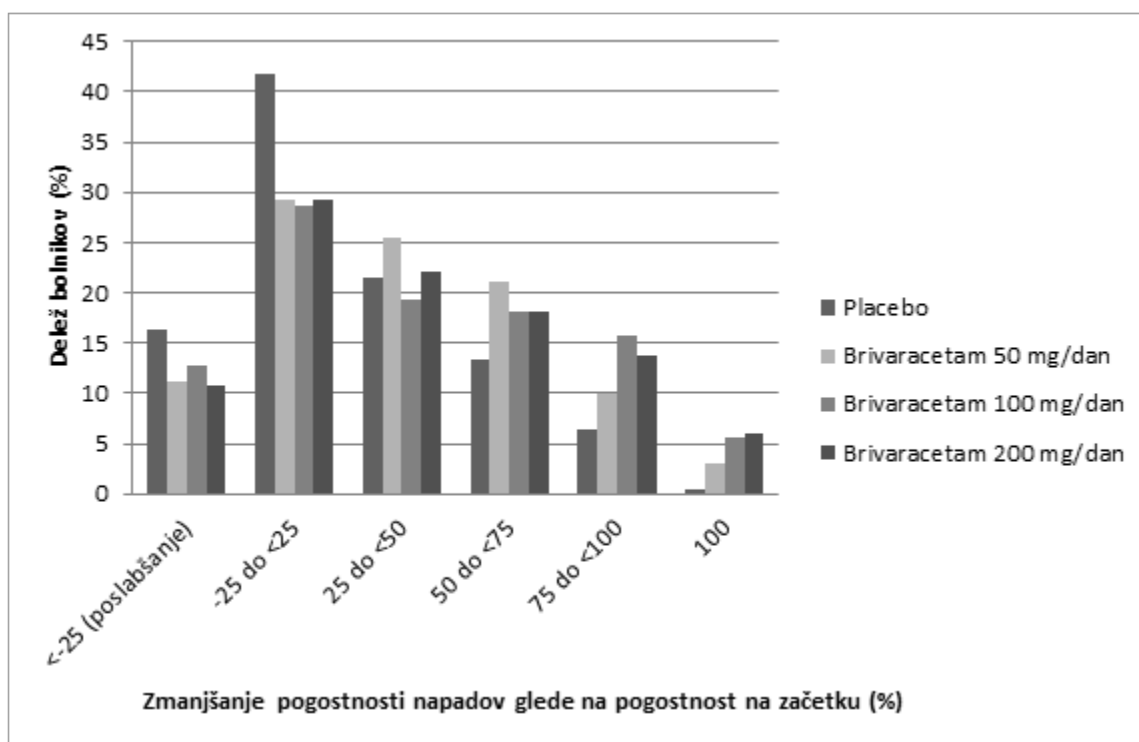
⁽¹⁾ Približno 20 % bolnikov je sočasno prejelo levetiracetam

⁽²⁾ Primarni rezultat za N01252 ni dosegel statistično pomembnosti, ki je temeljila na zaporednih testnih postopkih. Odmerek 100 mg/dan je bil nominalno pomemben.

V kliničnih študijah je bilo zmanjšanje pogostnosti napadov v primerjavi s placebo večje pri odmerku 100 mg/dan kot pri odmerku 50 mg/dan. Razen povečanj incidence somnolence in utrujenosti, odvisnih od odmerka, je brivaracetam v odmerku 50 mg/dan in 100 mg/dan imel podoben varnostni profil, vključno z neželenimi učinki, povezanimi s centralnim živčnim sistemom, in dolgotrajno uporabo.

Slika 1 prikazuje odstotek bolnikov (razen bolnikov, ki so sočasno prejeli levetiracetam) po kategoriji zmanjšanja glede na izhodišče in pogostnost parcialnih napadov na 28 dni v vseh 3 študijah. Bolniki z več kot 25 % povečanjem parcialnih napadov so prikazani na levi kot »poslabšanje«. Bolniki z izboljšanjem v odstotnem zmanjšanju osnovne pogostnosti parcialnih napadov so prikazani v 4 kategorijah na desni. Odstotek bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti napadov je bil 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % in 37,8 % za placebo, 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan.

Slika 1: Delež bolnikov po kategoriji odziva napadov na brivaracetam in placebo v obdobju 12 tednov v vseh treh dvojno slepih ključnih kliničnih študijah



V združeni analizi treh ključnih kliničnih študij niso opazili sprememb učinkovitosti (merjeno kot 50 % stopnja odzivnosti) v razponu odmerkov od 50 mg/dan do 200 mg/dan, če je bil brivaracetam kombiniran z antiepileptiki, ki inducirajo ali ne inducirajo encimov. V kliničnih študijah so bili pri 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) in 4,0% (10/249) bolnikov, ki so prejeli brivaracetam v odmerkih po 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, napadi odpravljeni med 12-tedenskim zdravljenjem, v primerjavi z 0,5 % (2/418) pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih z napadi tipa IC (sekundarni generalizirani tonično-klonični napadi), zdravljenih z brivaracetamom, so v primerjavi z izhodiščem opazili izboljšanje v mediani odstotka zmanjšanja pogostosti napadov na 28 dni (pri 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) in 82,1 % (n=75) bolnikov, ki so prejeli 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, v primerjavi s 33,3 % (n=115) bolnikov, ki so prejeli placebo).

Učinkovitost brivaracetama pri samostojnem zdravljenju ni bila ugotovljena. Uporaba brivaracetama pri samostojnem zdravljenju ni priporočena.

Zdravljenje z levetiracetamom

V dveh randomiziranih kliničnih študijah faze 3, nadzorovanih s placebom, je bil levetiracetam uporabljen kot sočasni antiepileptik pri približno 20 % bolnikov. Čeprav je bilo število preskušancev omejeno, niso opazili prednosti brivaracetama v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so sočasno jemali levetiracetam, kar lahko odraža konkurenco na mestu vezave SV2A. Prav tako niso ugotovili dodatnih zadržkov glede varnosti in prenašanja.

V tretji študiji, je vnaprej specificirana analiza pokazala učinkovitost v primerjavi s placebom za 100 mg/dan in 200 mg/dan pri bolnikih, ki so bili prej izpostavljeni levetiracetamu. Nižja učinkovitost, ki so jo opazili pri teh bolnikih v primerjavi z levetiracetam naivnimi bolniki, je bila verjetno zaradi večjega števila prej uporabljenih antiepileptikov in večje pogostnosti napadov v izhodišču.

Starejši (stari 65 let in več)

V treh ključnih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah je bilo udeleženih 38 starejših bolnikov, starih med 65 in 80 let. Podatkov sicer ni veliko, vendar je bila učinkovitost primerljiva z učinkovitostjo pri mlajših preskušancih.

Podaljšane odprte študije

V vseh študijah se je 81,7 % bolnikov, ki so zaključili randomizirane študije, vključilo v dolgotrajne odprte študije. Od začetka sodelovanja v randomiziranih študijah je bilo 5,3 % preskušancev, ki so bili izpostavljeni brivaracetamu 6 mesecev ($n=1500$), brez napadov, v primerjavi s 4,6 % oziroma 3,7 % za preskušance, ki so bili izpostavljeni 12 mesecev ($n=1188$) oziroma 24 mesecev ($n=847$). Vendar pa, ker je visok delež preskušancev (26 %) prekinilo sodelovanje v odprtih študijah zaradi pomanjkanja učinkovitosti, se je lahko pri selekciji pojavila pristranskost, saj so se preskušanci, ki so ostali v študiji odzvali boljše od tistih, ki so jo predčasno zaključili.

Pri bolnikih, ki so jih spremljali v podaljšanih odprtih študijah za obdobje do 8 let, je bil varnostni profil podoben tistemu, ki so ga opazili v kratkotrajnih kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 2 leti in več, imajo parcialni epileptični napadi podobno patofiziologijo kot pri mladoletnikih in odraslih. Izkušnje s protiepileptičnimi zdravili kažejo, da je mogoče rezultate študij učinkovitosti ekstrapolirati na otroke do starosti 2 let, če so bile prilagoditve na pediatrični odmerek določene in varnost dokazana (glejte poglavji 5.2 in 4.8). Odmerki pri bolnikih od 2. leta starosti so bili opredeljeni s prilagoditvijo odmerka na podlagi telesne mase, ugotovljeni tako, da so bile dosežene koncentracije v plazmi podobne tistim pri odraslih, ki so jemali učinkovite odmerke (glejte poglavje 5.2).

V dolgoročni, nenadzorovani, odprti študiji varnosti so bili vključeni otroci (stari od 1 meseca do manj kot 16 let), ki so po koncu farmakokinetične študije zdravljenje nadaljevali (glejte poglavje 5.2), otroci, ki so nadaljevali zdravljenje po koncu i.v. (intravenske) študije varnosti, in otroci, ki so bili vključeni neposredno v študijo varnosti. Otroci, ki so bili vključeni neposredno, so prejeli začetni odmerek brivaracetama 1 mg/kg/dan; odvisno od odziva in prenašanja so odmerek povečali do 5 mg/kg/dan s podvajanjem odmerka v tedenskih intervalih. Noben otrok ni prejel odmerka, večjega kot 200 mg/dan. Za otroke, ki so tehtali 50 kg ali več, je bil začetni odmerek brivaracetama 50 mg/dan, ki so ga glede na odziv in prenašanje povečali do največ 200 mg/dan v tedenskih korakih po 50 mg/dan.

V odprti, združeni varnostni in farmakokinetični študiji pri dopolnilnem zdravljenju, je 186 otrok s parcialnimi napadi, starih od 1 meseca do < 16 let, prejelo brivaracetam, pri čemer se jih je 149 zdravilo ≥ 3 mesece, 138 ≥ 6 mesecev, 123 ≥ 12 mesecev, 107 ≥ 24 mesecev in 90 ≥ 36 mesecev.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z brivaracetamom iz ene ali več podskupin pediatrične populacije z epilepsijo s parcialnimi napadi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Filmsko obložene tablete brivaracetama, peroralna raztopina in raztopina za intravensko injiciranje kažejo enak AUC, medtem ko je največja plazemska koncentracija po intravenski uporabi rahlo večja. Brivaracetam kaže linearno in časovno neodvisno farmakokinetiko z nizko variabilnostjo pri posameznih preskušancih in med njimi. Absorbira se v celoti, vezava na plazemske beljakovine je zelo nizka, ledvično izločanje sledi obsežni biotransformaciji in presnovki so farmakološko neaktivni.

Absorpcija

Brivaracetam se hitro in v celoti absorbira po peroralni uporabi, absolutna biološka razpoložljivost pa je približno 100 %. Mediana čas t_{max} za tablete, zaužite s hrano, je 1 ura (razpon t_{max} je od 0,25 do 3 h).

Sočasno jemanje z obrokom z visoko vsebnostjo maščob upočasni stopnjo absorpcije (mediana čas t_{max} je 3 h) in zniža največjo plazemsko koncentracijo (za 37 %) brivaracetama, medtem ko je obseg absorpcije nespremenjen.

Porazdelitev

Brivaracetam se šibko veže ($\leq 20\%$) na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve je 0,5 l/kg, kar je blizu celotni količini vode v telesu.

Zaradi svoje lipofilnosti (log P) ima brivaracetam visoko sposobnost prehajanja skozi celično membrano.

Biotransformacija

Brivaracetam se primarno presnavlja s hidrolizo amidnega dela, tako da tvori ustrezno karboksilno kislino (približno 60 % izločene učinkovine), in sekundarno s hidroksilacijo propilne stranske verige (približno 30 % izločene učinkovine). Hidrolizo amidnega dela, ki vodi do presnovka v obliki karboksilne kisline (34 % odmerka v urinu), omogoča amidaza v jetrih in izven njih. Hidroksilacija brivaracetama *in vitro* je primarno posredovana s CYP2C19. Oba presnovka se nadalje presnavljata v skupno hidroksilirano kislino, ki se tvori predvsem s hidroksilacijo propilne stranske verige na presnovku karboksilne kisline (v glavnem s CYP2C9). Pri človeških preskušancih, ki so imeli neučinkovite mutacije CYP2C19, se je proizvodnja hidroksi presnovka *in vivo* zmanjšala za 10-krat, medtem ko se je brivaracetam povečal za 22 % oziroma 42 % pri posameznikih z mutacijo enega ali obeh alelov. Noben od treh presnovkov ni farmakološko aktiven.

Izločanje

Brivaracetam se primarno izloča s presnovo in izločanjem z urinom. Več kot 95 % odmerka, vključno s presnovki, se izloči z urinom v 72 urah po zaužitju. Manj kot 1 % odmerka se izloči z blatom in manj kot 10 % brivaracetama se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Končni plazemski razpolovni čas ($t_{1/2}$) je približno 9 ur. Skupni plazemski očistek pri bolnikih je bil ocenjen na 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je sorazmerna z odmerkom od 10 do vsaj 600 mg.

Medsebojno delovanje z zdravili

Brivaracetam se iz telesa čisti po več poteh, vključno z ledvičnim izločanjem, hidrolizo, ki ni posredovana s CYP, in z oksidacijami, posredovanimi s CYP. Brivaracetam *in vitro* ni substrat za človeški P-glikoprotein (P-gp), proteine odporne proti večim učinkovinam 1 in 2 in verjetno ne za organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1) in OATP1B3.

Testi *in vitro* so pokazali, da naj zaviralci CYP (npr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4) ne bi pomembno vplivali na presnovno pot brivaracetama.

In vitro, pri klinično pomembnih koncentracijah, brivaracetam ni bil zaviralec CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ali prenašalcev P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OCT1. *In vitro* brivaracetam ni induciral CYP1A2.

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Starejši (stari 65 let in več)

V študiji pri starejših preiskovancih (starih od 65 do 79 let, očistek kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²), ki so prejeli brivaracetam v odmerku 400 mg/dan dvakrat na dan, je bil plazemski razpolovni čas brivaracetama 7,9 oziroma 9,3 ure v skupinah od 65 do 75 oziroma > 75 let. Plazemski očistek brivaracetama v stanju dinamičnega ravnovesja je bil podoben (0,76 ml/min/kg) kot pri mladih zdravih moških preskušancih (0,83 ml/min/kg) (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Študija preskušancev s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m², niso potrebovali dialize) je pokazala, da je bil plazemski AUC brivaracetama zmerno povišan (+ 21 %) v primerjavi z zdravimi kontroliranimi preskušanci, medtem ko se je AUC kislinjskih, hidroksi in hidroksikislinskih presnovkov povečal 3-, 4- oziroma 21-krat. Ledvični očistek teh neaktivnih presnovkov se je zmanjšal za 10-krat. Hidroksikislinski presnovek v predkliničnih študijah ni pokazal nobenih varnostnih zadržkov. Brivaracetama pri bolnikih, ki so na hemodializi, niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetična študija pri preskušancih s cirozo jeter (razredi A, B in C po Child-Pugh) je pokazala podobna povečanja izpostavljenosti brivaracetamu ne glede na resnost bolezni (50 %, 57 % in 59 %) v primerjavi z ustreznimi zdravimi kontroliranimi preskušanci (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

Pri razponu telesne mase od 46 do 115 kg so ocenili približno 40 % zmanjšanje plazemske koncentracije v dinamičnem ravnovesju. Vendar to ne šteje za klinično pomembno razliko.

Spol

Pri farmakokinetiki brivaracetama ni klinično pomembnih razlik med spoloma.

Rasa

Rasa (belci, Azijci) ni pomembno vplivala na farmakokinetiko brivaracetama v modeliranju populacijske farmakokinetike pri bolnikih z epilepsijo. Število bolnikov drugih ras je bilo majhno.

Povezava med farmakokinetiko/farmakodinamiko

EC₅₀ (plazemska koncentracija brivaracetama, ki ustreza 50 % največjega učinka) je bila ocenjena na 0,57 mg/l. Ta plazemska koncentracija je rahlo nad mediano izpostavljenosti, ki je bila dosežena pri odmerkih brivaracetama 50 mg/dan. Nadaljnje zmanjšanje pogostosti epileptičnih napadov je bilo doseženo s povečanjem odmerka na 100 mg/dan in doseže konstantno raven pri 200 mg/dan.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji s 3-tedenskim obdobjem ocenjevanja in tedenskim določenim titriranjem v 3 korakih s peroralno raztopino brivaracetama, je bilo ocenjenih 99 preskušancev, starih od 1 meseca do < 16 let. Brivaracetam so dajali v tedensko naraščajočih odmerkih približno 1 mg/kg/dan, 2 mg/kg/dan in 4 mg/kg/dan. Vsi odmerki so bili prilagojeni na telesno maso in niso preseгли največjega odmerka 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan. Ob koncu obdobja ocenjevanja so bili lahko preskušanci primerni za vstop v dolgotrajno študijo sledenja, v kateri so še naprej jemali zadnji prejeti odmerek (glejte poglavje 4.8). Koncentracije v plazmi so bile sorazmerne z odmerkom v vseh starostnih skupinah. Modeliranje populacijske farmakokinetike je bilo izvedeno na podlagi redkih podatkov o plazemskih koncentracijah, zbranih v 3-tedenski farmakokinetični študiji in tekoči dolgotrajni študiji sledenja. V analizo je bilo vključenih 232 pediatričnih bolnikov z epilepsijo, starih od 2 mesecev do 17 let. Analiza je pokazala, da odmerki 5,0 mg/kg/dan (telesna masa 10–20 kg) in 4,0 mg/kg/dan (telesna masa 20–50 kg) povzročajo enako povprečno plazemsko koncentracijo v dinamičnem ravnovesju kot pri odraslih, ki so prejeli 200 mg/dan. Ocenjeni plazemski očistek je bil 0,96 l/uro za otroke, ki so tehtali 10 kg, 1,61 l/uro za otroke, ki so tehtali 20 kg, 2,18 l/uro za otroke, ki so tehtali 30 kg in 3,19 l/uro za otroke, ki so tehtali 50 kg. Za primerjavo je bil ocenjeni plazemski očistek za odrasle bolnike 3,58 l/uro (70 kg telesne mase). Trenutno kliničnih podatkov za novorojenčke ni na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah varnostne farmakologije so bili poglavitni učinki povezani s centralnim živčnim sistemom (predvsem začasna depresija centralnega živčnega sistema in zmanjšana spontana lokomotorična dejavnost), ki je bila opažena pri večkratnikih (več kot 50-krat) farmakološko aktivnega odmerka brivaracetama 2 mg/kg. Učenje in delovanje spomina nista bila prizadeta.

Pri študijah toksikologije s ponavljajočimi se odmerki pri psih, z izpostavljenostjo podobno klinični plazemski AUC, so ugotovili hepatotoksične učinke (predvsem porfirijo), vendar tega v kliničnih študijah niso opazili. Kljub temu pa toksikološki podatki, zbrani o brivaracetamu in strukturno povezanih spojinah, kažejo, da so se spremembe v pasjih jetrih razvile z mehanizmi, ki niso relevantni za ljudi. Pri podganah in opicah po kroničnem dajanju brivaracetama pri od 5- do 42-kratni klinični izpostavljenosti AUC niso opazili neželenih učinkov na jetra. Pri opicah so se znaki vpliva na centralni živčni sistem (ležanje, izguba ravnotežja, nerodni gibi) pojavili pri 64-krat višji od kliničnega C_{max} . Ti učinki so bili sčasoma manj očitni.

Študije genotoksičnosti niso ugotovile mutagene ali klastogene aktivnosti. Študije karcinogenosti na podganah niso pokazale onkogenega potenciala, medtem ko je bila povečana incidenca tumorjev jetrnih celic pri mišjih samcih smatrana kot rezultat negenotoksičnega mehanizma delovanja, povezanega z induciranjem jetrnih encimov, podobnega kot pri fenobarbitonu, kar je znan specifičen pojav za glodavce.

Brivaracetam ni vplival na plodnost samcev ali samic ter pri podganah in kuncih ni kazal teratogenega potenciala. Embriotoksičnost so opazili pri kuncih pri za mater toksičnem odmerku brivaracetama, pri čemer je bila raven izpostavljenosti 8-kratnik klinične izpostavljenosti AUC pri največjem priporočenem odmerku. Pri podganah se je izkazalo, da brivaracetam zlahka prehaja skozi placento in se izloča v mleko doječih podgan v koncentracijah, ki so podobne materinim ravnam v plazmi.

Brivaracetam pri podganah ni kazal potenciala za razvoj odvisnosti.

Študije pri mladičih živali

Pri mladičih podgan je brivaracetam z ravno izpostavljenosti, ki je od 6- do 15-krat višja od klinične izpostavljenosti AUC pri največjem priporočenem odmerku, povzročal neželene razvojne učinke (tj. smrtnost, klinični znaki, manjša telesna masa in manjša masa možganov). Neželenih učinkov na delovanje centralnega živčnega sistema ni bilo, prav tako niso bili opaženi pri nevropatoloških in histopatoloških preiskavah možganov. Pri mladičih psov so bile spremembe, ki jih je povzročil brivaracetam s stopnjo izpostavljenosti, ki je bila 6-krat višja od klinične AUC, podobne spremembam, opaženim pri odraslih živalih. Pri standardnih razvojnih in zrelostnih opazovanih dogodkih ni bilo neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH)
metilparahidroksibenzoat (E218)
natrijev karmelozat
sukraloza
tekoči sorbitol (E420)
glicerol (E422)
aroma maline (propilenglikol (E1520) 90 % - 98 %)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po prvem odprtju: 8 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

300 ml steklenica (tip III) jantarne barve z belo zaporko, varno za otroke (polipropilen) v škatli, ki vsebuje še 5-ml (modre graduacijske oznake) in 10-ml (črne graduacijske oznake) graduirano brizgo za peroralno dajanje (polipropilen, polietilen) in adapter za brizgo (polietilen).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo (nerazredčeno ali razredčeno) ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1073/021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. januar 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 9. oktober 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Briviact 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 10 mg brivaracetama.
Ena 5 ml viala vsebuje 50 mg brivaracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 3,8 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)
Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Briviact je indicirano za dopolnilno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Raztopina brivaracetama za injiciranje/infundiranje je alternativna pot uporabe pri bolnikih, ko peroralna uporaba začasno ni mogoča. Izkušenj z intravenskim odmerjanjem brivaracetama dvakrat na dan za obdobje, daljše kot 4 dni, ni.

Priporočeno odmerjanje za odrasle, mladostnike in otroke od 2. leta starosti je povzeto v spodnji tabeli. Odmerek je treba dajati razdeljen na dva enaka odmerka v približno 12-urnem presledku.

Priporočeni začetni odmerek	Priporočeni vzdrževalni odmerek	Razpon terapevtskega odmerka*
<u>Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli</u>		
50 mg/dan (ali 100 mg/dan)**	100 mg/dan	50–200 mg/dan
<u>Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg</u>		
1 mg/kg/dan (do 2 mg/kg/dan)**	2 mg/kg/dan	1–4 mg/kg/dan
<u>Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg</u>		
1 mg/kg/dan (do 2,5 mg/kg/dan)**	2,5 mg/kg/dan	1–5 mg/kg/dan

* Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati znotraj tega razpona učinkovitega odmerka.

** Na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov

Odrasli

Zdravljenje z brivaracetamom lahko začnemo z intravensko ali peroralno uporabo. Pri prehodu s peroralne na intravensko uporabo ali obratno je treba obdržati skupni dnevni odmerek in pogostnost dajanja.

Na podlagi zdravnikove ocene razmerja med zahtevanim zmanjšanjem epileptičnih napadov in potencialnimi neželenimi učinki je priporočeni začetni odmerek 50 mg/dan ali 100 mg/dan. Glede na odziv posameznega bolnika in prenašanje se lahko odmerek prilagaja v razponu učinkovitega odmerka od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi s 100 mg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 100 mg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka 50 mg/dan in 200 mg/dan.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi z odmerki do 2 mg/kg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 2 mg/kg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka 1 mg/kg/dan in 4 mg/kg/dan.

Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam je možno uvesti tudi z odmerki do 2,5 mg/kg/dan na podlagi zdravnikove ocene potrebe po obvladovanju epileptičnih napadov. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 2,5 mg/kg/dan. Na podlagi odziva posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagajati v razponu učinkovitega odmerka od 1 mg/kg/dan do 5 mg/kg/dan.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, je priporočeno, da vzame en odmerek takoj, ko se spomni, naslednji odmerek pa ob običajnem jutranjem ali večernem času. S tem se je mogoče izogniti padcu plazemske koncentracije brivaracetama pod raven učinkovitosti in preprečiti pojav prebojnih epileptičnih napadov.

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z brivaracetamom prekiniti pri bolnikih starejših od 16 let, je priporočeno postopno zmanjševanje odmerka po 50 mg/dan na teden.

Če je treba zdravljenje z brivaracetama prekiniti pri bolnikih mlajših od 16 let, je priporočeno, da se odmerek zmanjša za največ polovico odmerka vsak teden do odmerka 1 mg/kg/dan (za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg) ali 50 mg/dan (za bolnike s telesno maso 50 kg ali več).

Po 1 tednu zdravljenja s 50 mg/dan je v zadnjem tednu zdravljenja priporočen odmerek 20 mg/dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari 65 let in več)

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Klinične izkušnje pri bolnikih starih ≥ 65 let so omejene.

Okvara ledvic

Za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Zaradi pomanjkanja podatkov brivaracetam ni priporočen za bolnike s končno ledvično odpovedjo na dializi.

Na podlagi podatkov pri odraslih prilaganje odmerka pri pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno. Klinični podatki za pediatrične bolnike z okvaro ledvic niso na voljo.

Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih s kronično okvaro jeter je bila izpostavljenost brivaracetamu povečana. Pri bolnikih z okvaro jeter se za vse stopnje okvare jeter priporočajo naslednji prilagojeni odmerki, razdeljeni v 2 enaka odmerka v približno 12-urnem presledku (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Klinični podatki za pediatrične bolnike z okvaro jeter niso na voljo.

Starost in telesna masa	Priporočeni začetni odmerek	Priporočeni največji dnevni odmerek
Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli	50 mg/dan	150 mg/dan
Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg	1 mg/kg/dan	3 mg/kg/dan
Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg	1 mg/kg/dan	4 mg/kg/dan

Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let

Varnost in učinkovitost brivaracetama pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

- Intravenski bolus: brivaracetam lahko dajete kot intravenski bolus brez razredčenja.
- Intravenska infuzija: brivaracetam lahko razredčite s kompatibilnim topilom in dajete kot 15-minutno intravensko infuzijo (glejte poglavje 6.6). Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

Injiciranja bolusa brivaracetama ali intravenske infuzije niso preučevali pri akutnih stanjih, kot je status epilepticus, zato za taka stanja ni priporočen.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali druge derivate pirolidona ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptiki, vključno z brivaracetamom, so pri večih indikacijah poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom, nadzorovanih kliničnih študij antiepileptikov. Mehanizem tveganja ni poznan, razpoložljivi podatki pa ne izključujejo možnosti povečanja tveganja pri zdravljenju z brivaracetamom. Bolnike je treba spremljati zaradi znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega vedenja ali razmišljanja. Glejte tudi poglavje 4.8, pediatrični podatki.

Okvara jeter

Kliničnih podatkov o uporabi brivaracetama pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter ni veliko. Za bolnike z okvaro jeter je priporočena prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 19,1 mg natrija na vialo, kar je enako 1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakodinamične interakcije

Sočasno zdravljenje z levetiracetamom

V kliničnih študijah, kljub njihovem omejenemu številu, niso opazili koristi brivaracetama v primerjavi s placebo pri bolnikih, ki so sočasno jemali levetiracetam. Prav tako niso ugotovili dodatnih zadržkov glede varnosti in prenašanja zdravila (glejte poglavje 5.1).

Interakcije z alkoholom

V študiji farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med enkratnim odmerkom brivaracetama 200 mg in neprekinjeno infuzijo etanola 0,6 g/l pri zdravih preskušancih ni bilo farmakokinetičnih interakcij, vendar je brivaracetam približno podvojil učinek alkohola na psihomotorične funkcije, pozornost in spomin. Jemanje brivaracetama z alkoholom ni priporočljivo.

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko brivaracetama

Podatki *in vitro* kažejo, da ima brivaracetam nizek interakcijski potencial. Glavna presnovna pot brivaracetama je od CYP neodvisna hidroliza. Druga presnovna pot vključuje hidroksilacijo, posredovano s CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Plazemske koncentracije brivaracetama se lahko povečajo, če se ta daje sočasno z močnimi zaviralci CYP2C19 (npr. flukonazol, fluvoksamin), vendar se tveganje klinično pomembnih interakcij, posredovanih s CYP2C19, smatra za nizko. Na voljo so omejeni klinični podatki, ki kažejo, da lahko sočasna uporaba kanabidiola poveča plazemsko izpostavljenost brivaracetama, verjetno z zaviranjem CYP2C19, vendar je klinični pomen negotov.

Rifampicin

Pri zdravih preskušancih je sočasno dajanje z močnim induktorjem encimov rifampicinom (600 mg/dan, 5 dni) zmanjšalo površino pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC – *area under curve*) brivaracetama za 45 %. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo razmisliti o prilagoditvi odmerka brivaracetama pri bolnikih, ki začenejajo ali zaključujejo zdravljenje z rifampicinom.

Antiepileptiki, ki močno inducirajo encime

Plazemske koncentracije brivaracetama se zmanjšajo pri sočasnem jemanju antiepileptikov, ki močno inducirajo encime (karbamazepin, fenobarbital, fentoin), vendar prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte preglednico 1).

Drugi induktorji encimov

Tudi drugi močni induktorji encimov (npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost brivaracetama. Zato je treba previdno izvesti začetek ali konec zdravljenja s šentjanževko.

Učinki brivaracetama na druga zdravila

Brivaracetam v odmerku 50 ali 150 mg/dan ni vplival na AUC midazolama (ki ga presnavlja CYP3A4). Tveganje klinično pomembnih interakcij s CYP3A4 se smatra za nizko.

Študije *in vitro* so pokazale, da brivaracetam zavira, malo zavira ali ne zavira, izooblike CYP450 razen CYP2C19. Brivaracetam lahko poveča plazemske koncentracije učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Pri testiranju *in vitro* brivaracetam ni induciral CYP1A1/2, ampak je induciral CYP3A4 in CYP2B6. *In vivo* indukcije CYP3A4 niso opazili (glejte midazolam zgoraj). *In vivo* indukcije CYP2B6 niso preučevali in brivaracetam lahko zmanjša plazemske koncentracije učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2B6 (npr. efavirenz). *In vitro* študije

interakcij, kjer so ugotavljali potencialne zaviralne učinke na prenašalce so pokazale, da ni klinično pomembnih učinkov, razen na OAT3. Brivaracetam zavira OAT3 s polovico največje zaviralne koncentracije, ki je 42-krat večja kot C_{max} pri največjem kliničnem odmerku. Brivaracetam 200 mg/dan lahko poveča plazemske koncentracije učinkovin, ki se prenašajo z OAT3.

Antiepileptiki

Potencialne interakcije brivaracetama (od 50 mg/dan do 200 mg/dan) z drugimi antiepileptiki so preiskovali v združeni analizi plazemskih koncentracij zdravil iz vseh študij faze 2–3 v populacijski farmakokinetični analizi s placebom nadzorovanih kliničnih študij faze 2–3 in v namenskih študijah interakcij med dvema zdraviloma (za naslednje antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fentoin in topiramet). Učinek interakcij na plazemsko koncentracijo je povzet v preglednici 1 (povečanje je označeno z ↑, zmanjšanje z ↓, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa kot AUC, največja opažena koncentracija kot C_{max}).

Preglednica 1: Farmakokinetične interakcije med brivaracetamom in drugimi antiepileptiki

Sočasno uporabljeni antiepileptiki	Učinek antiepileptikov na plazemsko koncentracijo brivaracetama	Učinek brivaracetama na plazemsko koncentracijo antiepileptikov
karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	karbamazepin – Nič karbamazepin epoksid ↑ (glejte spodaj) Prilagoditev odmerka ni potrebna.
klobazam	Podatki niso na voljo	Nič
klonazepam	Podatki niso na voljo	Nič
lakozamid	Podatki niso na voljo	Nič
lamotrigin	Nič	Nič
levetiracetam	Nič	Nič
okskarbazepin	Nič	Nič (monohidroksi derivat, MHD)
fenobarbital	AUC 19 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	Nič
fentoin	AUC 21 % ↓ Prilagoditev odmerka ni potrebna.	Nič ^a AUC 20 % ↑ ^a C_{max} 20 % ↑
pregabalin	Podatki niso na voljo	Nič
topiramet	Nič	Nič
valprojska kislina	Nič	Nič
zonisamid	Podatki niso na voljo	Nič

^a temelji na študiji, ki vključuje dajanje brivaracetama, kot supratrapevtskega odmerka 400 mg/dan

Karbamazepin

Brivaracetam je zmeren reverzibilni zaviralec epoksid-hidrolaze, kar povzroči povečano koncentracijo karbamazepin epoksida, aktivnega presnovka karbamazepina. V nadzorovanih kliničnih študijah se je plazemska koncentracija karbamazepin epoksida z majhno variabilnostjo povečala za povprečno 37 %, 62 % in 98 % pri odmerkih brivaracetama 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan. Varnostnih tveganj niso opazili. Aditivnega učinka brivaracetama in valproata na AUC karbamazepin epoksida ni bilo.

Peroralni kontraceptivi

Sočasno dajanje brivaracetama (100 mg/dan) in peroralnih kontraceptivov, ki so vsebovali etinilestradiol (0,03 mg) in levonorgestrel (0,15 mg), ni vplivalo na farmakokinetiko nobene od učinkovin. Pri sočasnem dajanju brivaracetama v odmerku 400 mg/dan (dvakratni največji priporočeni dnevni odmerek) s peroralnimi kontraceptivi, ki so vsebovali etinilestradiol (0,03 mg) in levonorgestrel (0,15 mg), so opazili zmanjšanje AUC za estrogen in progesterin za 27 % oz. 23 %, vendar to ni vplivalo na zaustavitev ovulacije. V splošnem ni bilo sprememb v profilih koncentracija-čas za endogene označevalce estradiol, progesteron, luteinizirajoči hormon (LH), folikle stimulirajoči hormon (FSH), in globulin, ki se veže na spolne hormone (SHBG).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravniki se morajo z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo brivaracetam, pogovoriti o načrtovanju družine in kontracepciji (glejte Nosečnost).

Če se ženska odloči, da bo zanosila, je treba uporabo brivaracetama ponovno ovrednotiti.

Nosečnost

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Za vse antiepileptike so dokazali, da je pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo prevalenca malformacij od dva- do trikrat višja kot stopnja v splošni populaciji, ki je približno 3 %. V zdravljeni populaciji so pri politerapiji opazili povečanje malformacij. Vendar ni jasno, koliko je za to odgovorno zdravljenje in koliko osnovna bolezen. Prekinitev zdravljenja z antiepileptiki lahko povzroči poslabšanje bolezni, kar bi lahko škodovalo materi in plodu.

Tveganja, povezana z brivaracetamom

O uporabi brivaracetama pri nosečnicah je na voljo omejena količina podatkov. Ni podatkov o prehajanju skozi placento pri ljudeh, vendar je bilo pri podganah dokazano, da brivaracetam zlahka prehaja skozi placento (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. V študijah na živalih niso zaznali teratogenega potenciala brivaracetama (glejte poglavje 5.3).

V kliničnih študijah so brivaracetam uporabili kot dopolnilno zdravljenje. Če so ga uporabili skupaj s karbamazepinom, je sprožil z odmerkom povezano povečanje koncentracije aktivnega presnovka, karbamazepin epoksida (glejte poglavje 4.5). Ni dovolj podatkov, da bi lahko določili klinični pomen tega učinka med nosečnostjo.

Kot varnostni ukrep se brivaracetam med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni klinično potrebno, tj. če korist za mater jasno upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Brivaracetam se izloča v materino mleko. Ob upoštevanju koristi zdravila za mater se je treba odločiti, ali naj se prekine dojenje ali jemanje brivaracetama. V primeru sočasnega dajanja brivaracetama in karbamazepina se lahko poveča količina karbamazepin epoksida, ki se izloča v materino mleko. Ni dovolj podatkov, da bi določili klinični pomen tega učinka.

Plodnost

O vplivu brivaracetama na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri podganah brivaracetam ni vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Brivaracetam ima blag ali zmeren učinek na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi morebitnih razlik v občutljivosti posameznikov lahko nekateri bolniki izkusijo somnolenco, omotičnost in druge simptome, povezane s centralnim živčnim sistemom. Bolnikom je treba svetovati, da ne vozijo avta ali uporabljajo drugih potencialno nevarnih strojev, dokler niso seznanjeni z učinki brivaracetama na njihovo sposobnost opravljanja takih dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka (> 10 %) pri zdravljenju z brivaracetamom sta bila somnolenca (14,3 %) in omotica (11,0 %). Navadno sta bila blaga do zmerna. Z večanjem odmerka so poročali o povečani incidenci somnolence in utrujenosti.

Stopnja prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 3,5 %, 3,4 % in 4,0 % pri bolnikih, randomiziranih na brivaracetam z odmerki 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, in 1,7 % pri bolnikih, ki so bili randomizirani na zdravljenje s placebom. Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali pri prekinitvi zdravljenja z brivaracetamom, sta bila omotica (0,8 %) in konvulzije (0,8 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke, ki so bili ugotovljeni po pregledu baze podatkov o varnosti iz treh s placebom nadzorovanih kliničnih študij s stalnim odmerkom pri preskušancih, starih ≥ 16 let. Navedeni so po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki iz kliničnih študij
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	Gripa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	Nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Preobčutljivost tipa I
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Pogosti	Depresija, anksioznost, insomnija, razdražljivost
	Občasni	Samomorilno razmišljanje, psihotične motnje, agresija, agitacija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Omotica, somnolenca
	Pogosti	Konvulzije, vrtoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Okužbe zgornjih dihal, kašelj
Bolezni prebavil	Pogosti	Navzeja, bruhanje, zaprtost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Utrujenost

Opis izbranih neželenih učinkov

O nevtropeniji so poročali pri 0,5 % (6/1099) bolnikov, ki so jemali brivaracetam, in pri 0 % (0/459) bolnikov, ki so jemali placebo. Štirje od teh preskušancev so imeli že ob izhodišču zmanjšano število nevtrofilcev, po začetku zdravljenja z brivaracetamom pa je prišlo do dodatnega zmanjšanja števila nevtrofilcev. Noben od teh 6 primerov nevtropenije ni bil resen, ni zahteval specifičnega zdravljenja ali povzročil prekinitve zdravljenja z brivaracetamom, poleg tega pa v povezavi z nobenim od teh primerov ni prišlo do okužb.

O samomorilnem razmišljanju so poročali pri 0,3 % (3/1099) bolnikov, ki so jemali brivaracetam, in pri 0,7 % (3/459) bolnikov, ki so jemali placebo. Pri kratkotrajnih kliničnih študijah brivaracetama pri bolnikih z epilepsijo niso zabeležili primerov izvedenih samomorov ali poskusov samomora, vendar so o obojem poročali pri podaljšanih odprtih študijah (glejte poglavje 4.4).

Med kliničnim razvojem zdravila so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali brivaracetam (9/3022) poročali o reakcijah, ki so kazale na takojšnjo preobčutljivost (tip I).

Neželeni učinki pri intravenski uporabi so bili v splošnem podobni tistim, ki so jih opazili pri peroralni uporabi. Intravenska uporaba je bila pri 2,8 % bolnikov povezana z bolečino na mestu infundiranja.

Pediatrična populacija

Varnostni profil za brivaracetam, ki so ga opazili pri otrocih od 1. meseca starosti, je bil skladen z varnostnim profilom, ki so ga opazili pri odraslih. V odprtih, nenadzorovanih, dolgoročnih študijah so o samomorilnih mislih poročali pri 4,7 % pediatričnih bolnikov (ocenjevanih od 6. leta starosti naprej, pogosteje pri mladostnikih) v primerjavi z 2,4 % odraslih in o vedenjskih motnjah so poročali pri 24,8 % pediatričnih bolnikov v primerjavi s 15,1 % odraslih. Večina dogodkov je bila po intenzivnosti blagih ali zmernih, dogodki niso bili resni in zaradi njih ni bilo treba prekiniti jemanja študijskega zdravila.

Dodatni neželeni učinek, o katerem so poročali pri otrocih, je bila psihomotorična hiperaktivnost (4,7 %).

Pri otrocih, starih od 1 meseca do < 4 leta v primerjavi s starejšimi pediatričnimi starostnimi skupinami, ni bil ugotovljen poseben vzorec neželenega dogodka (AE). Pomembni podatki o varnosti, ki bi kazali na naraščajočo incidenco določenega neželenega dogodka v tej starostni skupini, niso bili ugotovljeni. Ker so podatki, ki so na voljo za otroke, mlajše od 2 let, omejeni, brivaracetam ni indiciran v tej starostni skupini. Za novorojenčke so na voljo omejeni klinični podatki.

Starejši

Od 130 starejših preskušancev, ki so bili vključeni v razvojni program brivaracetama 2./3. faze (44 od teh z epilepsijo), je bilo 100 starih 65–74 let, 30 pa 75–84 let. Varnostni profil pri starejših bolnikih je podoben tistemu pri mlajših odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Klinične izkušnje s prevelikim odmerjanjem brivaracetama pri ljudeh so omejene. Pri zdravih preskušancih, ki so vzeli enojni odmerek 1400 mg brivaracetama, so poročali o somnolenci in omotici. V obdobju trženja so pri prevelikem odmerjanju brivaracetama poročali o naslednjih neželenih učinkih: navzeja, vrtoglavica, motnje ravnotežja, tesnoba, utrujenost, razdražljivost, agresivnost, nespečnost, depresija in samomorilne misli. Na splošno so bili neželeni učinki, povezani s prevelikim odmerjanjem brivaracetama, skladni z znanimi neželenimi učinki.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje brivaracetama ni. Zdravljenje prevelikega odmerka naj vključuje splošne podporne ukrepe. Ker se v urin izloči manj kot 10 % brivaracetama, ne gre pričakovati, da bo hemodializa pomembno izboljšala očistek brivaracetama (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki; oznaka ATC: N03AX23

Mehanizem delovanja

Brivaracetam kaže visoko in selektivno afiniteto do proteina sinaptičnega vezikla 2A (SV2A), transmembranskega glikoproteina, ki je prisoten na predsinalptični ravni v nevronih in endokrinih celicah. Čeprav natančna vloga tega proteina še ni znana, pa je ugotovljeno, da modulira eksocitozo neurotransmiterjev. Predvideva se, da je vezava na SV2A primarni mehanizem za antikonvulzijsko aktivnost brivaracetama.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost brivaracetama kot dopolnilnega zdravljenja parcialnih napadov so ugotovili v 3 randomiziranih, dvojno slepih s placebom nadzorovanih multicentričnih kliničnih študijah s fiksnimi odmerki pri preskušancih, starih 16 let in več. Dnevni odmerek brivaracetama je bil v teh študijah od 5 do 200 mg/dan. Vse študije so imele 8-tedensko izhodiščno obdobje, ki mu je sledilo 12-tedensko obdobje zdravljenja brez povečevanja odmerka. Preiskovano zdravilo je prejelo 1558 bolnikov, od teh jih je 1099 prejelo brivaracetam. Kriteriji za vključitev v študijo so zahtevali, da imajo bolniki nenadzorovane parcialne napade navkljub zdravljenju z 1 ali 2 sočasnim antiepileptikom. Bolniki so med izhodiščnim obdobjem morali imeti vsaj 8 parcialnih napadov. Primarni opazovani dogodek v študijah faze 3 je bilo odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov v primerjavi s placebom in 50 % stopnja odzivnosti na podlagi 50 % zmanjšanja pogostnosti parcialnih napadov glede na izhodišče.

V času študije so najpogosteje jemali karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), okskarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), fenitoin (10,2 %) in levetiracetam (9,8 %). Mediana izhodiščne pogostnosti napadov v 3 študijah je bila 9 napadov v 28 dneh. Bolniki so v povprečju imeli epilepsijo 23 let.

Rezultati učinkovitosti so zbrani v preglednici 2. V splošnem je bil brivaracetam učinkovit za dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov pri bolnikih, starih 16 let ali več, in pri odmerkih med 50 mg/dan in 200 mg/dan.

Preglednica 2: Ključni rezultati učinkovitosti za pogostnost parcialnih napadov na 28 dni

Študija	Placebo	Brivaracetam * statistično pomembno (p-vrednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Študija N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50 % delež odzivnosti	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	22,0* (p=0,004)	~	~
Študija N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % delež odzivnosti	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Študija N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % delež odzivnosti	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Odstotek zmanjšanja v primerjavi s placebo (%)	NP	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = število randomiziranih bolnikov, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila

~ Odmerek, ki ga niso preučevali

* Statistično pomembno

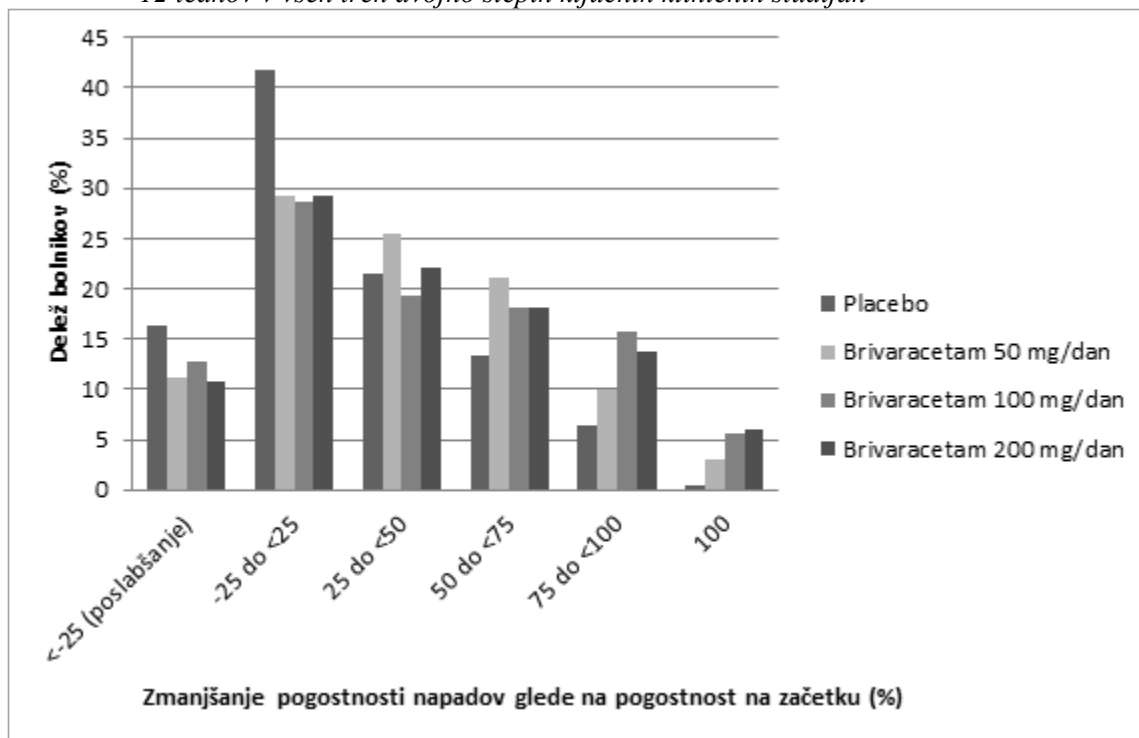
⁽¹⁾ Približno 20 % bolnikov je sočasno prejelo levetiracetam

⁽²⁾ Primarni rezultat za N01252 ni dosegel statistično pomembnosti, ki je temeljila na zaporednih testnih postopkih. Odmerek 100 mg/dan je bil nominalno pomemben.

V kliničnih študijah je bilo zmanjšanje pogostnosti napadov v primerjavi s placebo večje pri odmerku 100 mg/dan kot pri odmerku 50 mg/dan. Razen povečanj incidence somnolence in utrujenosti, odvisnih od odmerka, je brivaracetam v odmerku 50 mg/dan in 100 mg/dan imel podoben varnostni profil, vključno z neželenimi učinki, povezanimi s centralnim živčnim sistemom, in dolgotrajno uporabo.

Slika 1 prikazuje odstotek bolnikov (razen bolnikov, ki so sočasno prejeli levetiracetam) po kategoriji zmanjšanja glede na izhodišče in pogostnost parcialnih napadov na 28 dni v vseh 3 študijah. Bolniki z več kot 25 % povečanjem parcialnih napadov so prikazani na levi kot »poslabšanje«. Bolniki z izboljšanjem v odstotnem zmanjšanju osnovne pogostnosti parcialnih napadov so prikazani v 4 kategorijah na desni. Odstotek bolnikov z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti napadov je bil 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % in 37,8 % za placebo, 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan.

Slika 1: Delež bolnikov po kategoriji odziva napadov na brivaracetam in placebo v obdobju 12 tednov v vseh treh dvojno slepih ključnih kliničnih študijah



V združeni analizi treh ključnih kliničnih študij niso opazili sprememb učinkovitosti (merjeno kot 50 % stopnja odzivnosti) v razponu odmerkov od 50 mg/dan do 200 mg/dan, če je bil brivaracetam kombiniran z antiepileptiki, ki inducirajo ali ne inducirajo encimov. V kliničnih študijah so bili pri 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) in 4,0 % (10/249) bolnikov, ki so prejeli brivaracetam v odmerkih po 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, napadi odpravljeni med 12-tedenskim zdravljenjem, v primerjavi z 0,5 % (2/418) pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih z napadi tipa IC (sekundarni generalizirani tonično-klonični napadi), zdravljenih z brivaracetamom, so v primerjavi z izhodiščem opazili izboljšanje v mediani odstotka zmanjšanja pogostnosti napadov na 28 dni (pri 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) in 82,1 % (n=75) bolnikov, ki so prejeli 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan, v primerjavi s 33,3 % (n=115) bolnikov, ki so prejeli placebo).

Učinkovitost brivaracetama pri samostojnem zdravljenju ni bila ugotovljena. Uporaba brivaracetama pri samostojnem zdravljenju ni priporočena.

Zdravljenje z levetiracetamom

V dveh randomiziranih kliničnih študijah faze 3, nadzorovanih s placebom, je bil levetiracetam uporabljen kot sočasni antiepileptik pri približno 20 % bolnikov. Čeprav je bilo število preskušancev omejeno, niso opazili prednosti brivaracetama v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so sočasno jemali levetiracetam, kar lahko odraža konkurenco na mestu vezave SV2A. Prav tako niso ugotovili dodatnih zadržkov glede varnosti in prenašanja.

V tretji študiji je vnaprej specificirana analiza pokazala učinkovitost v primerjavi s placebom za 100 mg/dan in 200 mg/dan pri bolnikih, ki so bili prej izpostavljeni levetiracetamu. Nižja učinkovitost, ki so jo opazili pri teh bolnikih v primerjavi z levetiracetamom naivnimi bolniki, je bila verjetno zaradi večjega števila prej uporabljenih antiepileptikov in večje pogostnosti napadov v izhodišču.

Starejši (stari 65 let in več)

V treh ključnih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah je bilo udeleženih 38 starejših bolnikov, starih med 65 in 80 let. Podatkov sicer ni veliko, vendar je bila učinkovitost primerljiva z učinkovitostjo pri mlajših preskušancih.

Podaljšane odprte študije

V vseh študijah se je 81,7 % bolnikov, ki so zaključili randomizirane študije, vključilo v dolgotrajne odprte študije. Od začetka sodelovanja v randomiziranih študijah je bilo 5,3 % preskušancev, ki so bili izpostavljeni brivaracetamu 6 mesecev ($n=1500$), brez napadov, v primerjavi s 4,6 % oziroma 3,7 % za preskušance, ki so bili izpostavljeni 12 mesecev ($n=1188$) oziroma 24 mesecev ($n=847$). Vendar pa, ker je visok delež preskušancev (26 %) prekinilo sodelovanje v odprtih študijah zaradi pomanjkanja učinkovitosti, se je lahko pri selekciji pojavila pristranskost, saj so se preskušanci, ki so ostali v študiji odzvali boljše od tistih, ki so jo predčasno zaključili.

Pri bolnikih, ki so jih spremljali v podaljšanih odprtih študijah za obdobje do 8 let, je bil varnostni profil podoben tistemu, ki so ga opazili v kratkotrajnih študijah, nadzorovanih s placebom.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 2 leti in več, imajo parcialni epileptični napadi podobno patofiziologijo kot pri mladoletnikih in odraslih. Izkušnje s protiepileptičnimi zdravili kažejo, da je mogoče rezultate študij učinkovitosti ekstrapolirati na otroke do starosti 2 let, če so bile prilagoditve na pediatrični odmerek določene in varnost dokazana (glejte poglavji 5.2 in 4.8). Odmerki pri bolnikih od 2. leta starosti so bili opredeljeni s prilagoditvijo odmerka na podlagi telesne mase, ugotovljeni tako, da so bile dosežene koncentracije v plazmi podobne tistim pri odraslih, ki so jemali učinkovite odmerke (glejte poglavje 5.2).

V dolgoročni, nenadzorovani, odprti študiji varnosti so bili vključeni otroci (stari od 1 meseca do manj kot 16 let), ki so po koncu farmakokinetične študije zdravljenje nadaljevali (glejte poglavje 5.2), otroci, ki so nadaljevali zdravljenje po koncu i.v. (intravenske) študije varnosti, in otroci, ki so bili vključeni neposredno v študijo varnosti. Otroci, ki so bili vključeni neposredno, so prejeli začetni odmerek brivaracetama 1 mg/kg/dan; odvisno od odziva in prenašanja so odmerek povečali do 5 mg/kg/dan s podvajanjem odmerka v tedenskih intervalih. Noben otrok ni prejel odmerka, večjega kot 200 mg/dan. Za otroke, ki so tehtali 50 kg ali več, je bil začetni odmerek brivaracetama 50 mg/dan, ki so ga glede na odziv in prenašanje povečali do največ 200 mg/dan v tedenskih korakih po 50 mg/dan.

V odprti, združeni varnostni in farmakokinetični študiji pri dopolnilnem zdravljenju, je 186 otrok s parcialnimi napadi, starih od 1 meseca do < 16 let, prejelo brivaracetam, pri čemer se jih je 149 zdravilo ≥ 3 mesece, 138 ≥ 6 mesecev, 123 ≥ 12 mesecev, 107 ≥ 24 mesecev in 90 ≥ 36 mesecev.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z brivaracetamom iz ene ali več podskupin pediatrične populacije z epilepsijo s parcialnimi napadi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Filmsko obložene tablete brivaracetama, peroralna raztopina in raztopina za intravensko injiciranje kažejo enak AUC, medtem ko je največja plazemska koncentracija po intravenski uporabi rahlo večja. Brivaracetam kaže linearno in časovno neodvisno farmakokinetiko z nizko variabilnostjo pri posameznih preskušancih in med njimi. Absorbira se v celoti, vezava na plazemske beljakovine je zelo nizka, ledvično izločanje sledi obsežni biotransformaciji in presnovki so farmakološko neaktivni.

Absorpcija

Brivaracetam se hitro in v celoti absorbira po peroralni uporabi, absolutna biološka razpoložljivost pa je približno 100 %. Mediana čas t_{max} za tablete, zaužite s hrano, je 1 ura (razpon t_{max} je od 0,25 do 3 h).

Sočasno jemanje z obrokom z visoko vsebnostjo maščob upočasni stopnjo absorpcije (mediana čas t_{max} je 3 h) in zniža največjo plazemsko koncentracijo (za 37 %) brivaracetama, medtem ko je obseg absorpcije nespremenjen.

Porazdelitev

Brivaracetam se šibko veže ($\leq 20\%$) na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve je 0,5 l/kg, kar je blizu celotni količini vode v telesu.

Zaradi svoje lipofilnosti (log P) ima brivaracetam visoko sposobnost prehajanja skozi celično membrano.

Biotransformacija

Brivaracetam se primarno presnavlja s hidrolizo amidnega dela, tako da tvori ustrezno karboksilno kislino (približno 60 % izločene učinkovine), in sekundarno s hidroksilacijo propilne stranske verige (približno 30 % izločene učinkovine). Hidrolizo amidnega dela, ki vodi do presnovka v obliki karboksilne kisline (34 % odmerka v urinu), omogoča amidaza v jetrih in izven njih. Hidroksilacija brivaracetama *in vitro* je primarno posredovana s CYP2C19. Oba presnovka se nadalje presnavljata v skupno hidroksilirano kislino, ki se tvori predvsem s hidroksilacijo propilne stranske verige na presnovku karboksilne kisline (v glavnem s CYP2C9). Pri človeških preskušancih, ki so imeli neučinkovite mutacije CYP2C19, se je proizvodnja hidroksi presnovka *in vivo* zmanjšala za 10-krat, medtem ko se je brivaracetam povečal za 22 % oziroma 42 % pri posameznikih z mutacijo enega ali obeh alelov. Noben od treh presnovkov ni farmakološko aktiven.

Izločanje

Brivaracetam se primarno izloča s presnovo in izločanjem z urinom. Več kot 95 % odmerka, vključno s presnovki, se izloči z urinom v 72 urah po zaužitju. Manj kot 1 % odmerka se izloči z blatom in manj kot 10 % brivaracetama se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Končni plazemski razpolovni čas ($t_{1/2}$) je približno 9 ur. Skupni plazemski očistek pri bolnikih je bil ocenjen na 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je sorazmerna z odmerkom od 10 do vsaj 600 mg.

Medsebojno delovanje z zdravili

Brivaracetam se iz telesa čisti po več poteh, vključno z ledvičnim izločanjem, hidrolizo, ki ni posredovana s CYP, in z oksidacijami, posredovanimi s CYP. Brivaracetam *in vitro* ni substrat za človeški P-glikoprotein (P-gp), proteine odporne proti večim učinkovinam 1 in 2 in verjetno ne za organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1) in OATP1B3.

Testi *in vitro* so pokazali, da naj zaviralci CYP (npr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4) ne bi pomembno vplivali na presnovno pot brivaracetama.

In vitro, pri klinično pomembnih koncentracijah, brivaracetam ni bil zaviralec CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ali prenašalcev P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OCT1. *In vitro* brivaracetam ni induciralec CYP1A2.

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Starejši (stari 65 let in več)

V študiji pri starejših preiskovancih (starih od 65 do 79 let, očistek kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²), ki so prejeli brivaracetam v odmerku 400 mg/dan dvakrat na dan, je bil plazemski razpolovni čas brivaracetama 7,9 oziroma 9,3 ure v skupinah od 65 do 75 oziroma > 75 let. Plazemski očistek brivaracetama v stanju dinamičnega ravnovesja je bil podoben (0,76 ml/min/kg) kot pri mladih zdravih moških preskušancih (0,83 ml/min/kg) (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Študija preskušancev s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m², niso potrebovali dialize) je pokazala, da je bil plazemski AUC brivaracetama zmerno povišan (+ 21 %) v primerjavi z zdravimi kontroliranimi preskušanci, medtem ko se je AUC kislinskih, hidroksi in hidroksikislinskih presnovkov povečal 3-, 4- oziroma 21-krat. Ledvični očistek teh neaktivnih presnovkov se je zmanjšal za 10-krat. Hidroksikislinski presnovek v predkliničnih študijah ni pokazal nobenih varnostnih zadržkov. Brivaracetama pri bolnikih, ki so na hemodializi, niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetična študija pri preskušancih s cirozo jeter (razredi A, B in C po Child-Pugh) je pokazala podobna povečanja izpostavljenosti brivaracetamu ne glede na resnost bolezni (50 %, 57 % in 59 %) v primerjavi z ustreznimi zdravimi kontroliranimi preskušanci (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

Pri razponu telesne mase od 46 do 115 kg so ocenili približno 40 % zmanjšanje plazemske koncentracije v dinamičnem ravnovesju. Vendar to ne šteje za klinično pomembno razliko.

Spol

Pri farmakokinetiki brivaracetama ni klinično pomembnih razlik med spoloma.

Rasa

Rasa (belci, Azijci) ni pomembno vplivala na farmakokinetiko brivaracetama v modeliranju populacijske farmakokinetike pri bolnikih z epilepsijo. Število bolnikov drugih ras je bilo majhno.

Povezava med farmakokinetiko/farmakodinamiko

EC50 (plazemska koncentracija brivaracetama, ki ustreza 50 % največjega učinka) je bila ocenjena na 0,57 mg/l. Ta plazemska koncentracija je rahlo nad mediano izpostavljenosti, ki je bila dosežena pri odmerkih brivaracetama 50 mg/dan. Nadaljnje zmanjšanje pogostosti epileptičnih napadov je bilo doseženo s povečanjem odmerka na 100 mg/dan in doseže konstantno raven pri 200 mg/dan.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji s 3-tedenskim obdobjem ocenjevanja in tedenskim določenim titriranjem v 3 korakih s peroralno raztopino brivaracetama, je bilo ocenjenih 99 preskušancev, starih od 1 meseca do < 16 let. Brivaracetam so dajali v tedensko naraščajočih odmerkih približno 1 mg/kg/dan, 2 mg/kg/dan in 4 mg/kg/dan. Vsi odmerki so bili prilagojeni na telesno maso in niso preseгли največjega odmerka 50 mg/dan, 100 mg/dan in 200 mg/dan. Ob koncu obdobja ocenjevanja so bili lahko preskušanci primerni za vstop v dolgotrajno študijo sledenja, v kateri so še naprej jemali zadnji prejeti odmerek (glejte poglavje 4.8). Koncentracije v plazmi so bile sorazmerne z odmerkom v vseh starostnih skupinah. Modeliranje populacijske farmakokinetike je bilo izvedeno na podlagi redkih podatkov o plazemskih koncentracijah, zbranih v 3-tedenski farmakokinetični študiji in tekoči dolgotrajni študiji sledenja. V analizo je bilo vključenih 232 pediatričnih bolnikov z epilepsijo, starih od 2 mesecev do 17 let. Analiza je pokazala, da odmerki 5,0 mg/kg/dan (telesna masa 10–20 kg) in 4,0 mg/kg/dan (telesna masa 20–50 kg), povzročajo enako povprečno plazemsko koncentracijo v dinamičnem ravnovesju kot pri odraslih, ki so prejeli 200 mg/dan. Ocenjeni plazemski očistek je bil 0,96 l/uro za otroke, ki so tehtali 10 kg, 1,61 l/uro za otroke, ki so tehtali 20 kg, 2,18 l/uro za otroke, ki so tehtali 30 kg in 3,19 l/uro za otroke, ki so tehtali 50 kg. Za primerjavo je bil ocenjeni plazemski očistek za odrasle bolnike 3,58 l/uro (70 kg telesne mase). Trenutno kliničnih podatkov za novorojenčke ni na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah varnostne farmakologije so bili poglavitni učinki povezani s centralnim živčnim sistemom (predvsem začasna depresija centralnega živčnega sistema in zmanjšana spontana lokomotorična

dejavnost), ki je bila opažena pri večkratnikih (več kot 50-krat) farmakološko aktivnega odmerka brivaracetama 2 mg/kg. Učenje in delovanje spomina nista bila prizadeta.

Pri študijah toksikologije s ponavljajočimi se odmerki pri psih, z izpostavljenostjo podobno klinični plazemski AUC, so ugotovili hepatotoksične učinke (predvsem porfirijo), vendar tega v kliničnih študijah niso opazili. Kljub temu pa toksikološki podatki, zbrani o brivaracetamu in strukturno povezanih spojinah, kažejo, da so se spremembe v pasjih jetrih razvile z mehanizmi, ki niso relevantni za ljudi. Pri podganah in opicah po kroničnem dajanju brivaracetama pri od 5- do 42-kratni klinični izpostavljenosti AUC niso opazili neželenih učinkov na jetra. Pri opicah so se znaki vpliva na centralni živčni sistem (ležanje, izguba ravnotežja, nerodni gibi) pojavili pri 64-krat višji od kliničnega C_{max} . Ti učinki so bili sčasoma manj očitni.

Študije genotoksičnosti niso ugotovile mutagene ali klastogene aktivnosti. Študije karcinogenosti na podganah niso pokazale onkogenega potenciala, medtem ko je bila povečana incidenca tumorjev jetrnih celic pri mišjih samcih smatrana kot rezultat negenotoksičnega mehanizma delovanja, povezanega z induciranjem jetrnih encimov, podobnega kot pri fenobarbitonu, kar je znan specifičen pojav za glodavce.

Brivaracetam ni vplival na plodnost samcev ali samic ter pri podganah in kuncih ni kazal teratogenega potenciala. Embriotoksičnost so opazili pri kuncih pri za mater toksičnem odmerku brivaracetama, pri čemer je bila raven izpostavljenosti 8-kratnik klinične izpostavljenosti AUC pri največjem priporočenem odmerku. Pri podganah se je izkazalo, da brivaracetam zlahka prehaja skozi placento in se izloča v mleko doječih podgan v koncentracijah, ki so podobne materinim ravnom v plazmi.

Brivaracetam pri podganah ni kazal potenciala za razvoj odvisnosti.

Študije pri mladičih živali

Pri mladičih podgan je brivaracetam z ravno izpostavljenosti, ki je od 6- do 15-krat višja od klinične izpostavljenosti AUC pri največjem priporočenem odmerku, povzročal neželene razvojne učinke (tj. smrtnost, klinični znaki, manjša telesna masa in manjša masa možganov). Neželenih učinkov na delovanje centralnega živčnega sistema ni bilo, prav tako niso bili opaženi pri nevropatoloških in histopatoloških preiskavah možganov. Pri mladičih psov so bile spremembe, ki jih je povzročil brivaracetam s stopnjo izpostavljenosti, ki je bila 6-krat višja od klinične AUC, podobne spremembam, opaženim pri odraslih živalih. Pri standardnih razvojnih in zrelostnih opazovanih dogodkih ni bilo neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat (trihidrat)
koncentrirana očetna kislina (ledocet) (za uravnavanje pH)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Ugotovili so, da je raztopina brivaracetama za injiciranje/infundiranje po redčenju fizikalno kompatibilna in kemijsko stabilna 24 ur, če je zmešana s topili, naštetimi v poglavju 6.6, in shranjena v vrečah iz PVC-ja ali poliolefina pri temperaturi do 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo

uporabiti takoj po redčenju. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala (tip I) z nominalno prostornino 6 ml, z zamaškom iz silikonizirane brombutilne gume, zaprtim z zaporko na poteg iz aluminija/polipropilena. Vsaka viala za enkratno uporabo vsebuje najmanj 5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, ki jo je mogoče odvzeti.

Ena škatla vsebuje 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je samo za enkratno uporabo, neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Zdravila ne smemo uporabljati, če vsebuje proste delce ali ima spremenjeno barvo.

Raztopina brivaracetama za injiciranje/infundiranje je fizikalno kompatibilna in kemijsko stabilna, če jo zmešate z naslednjimi raztopinami.

Raztopine:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje
- glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje
- Ringerjeva raztopina z laktatom za injiciranje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1073/022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. januar 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 9. oktober 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Briviac 10 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obloženih tablet
14 x 1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/002 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/003 100 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/1073/023 14 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Briviac 10 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večkratno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/004 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

briviact 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZNOTRAJ VEČKRATNEGA PAKIRANJA (3 PAKIRANJA PO 56 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET) (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Briviac 10 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Briviact 10 mg tablete
brivaracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarski dnevi: pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

(ne za pakiranja po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Briviac 25 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obložena tableta
14 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/005 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/006 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/007 100 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/1073/024 14 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Briviact 25 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večkratno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/008 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZNOTRAJ VEČKRATNEGA PAKIRANJA (3 PAKIRANJA PO 56 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET) (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Briviac 25 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Briviact 25 mg tablete
brivaracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarski dnevi: pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

(ne za pakiranja po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Briviact 50 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obložena tableta
14 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/009 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/010 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/011 100 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/1073/025 14 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Briviact 50 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večkratno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/012 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZNOTRAJ VEČKRATNEGA PAKIRANJA (3 PAKIRANJA PO 56 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET) (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Briviac 50 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Briviact 50 mg tablete
brivaracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarski dnevi: pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

(ne za pakiranja po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Briviac 75 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obložena tableta
14 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/013 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/014 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/015 100 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/1073/026 14 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Briviac 75 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večkratno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/016 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZNOTRAJ VEČKRATNEGA PAKIRANJA (3 PAKIRANJA PO 56 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET) (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Briviac 75 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Briviact 75 mg tablete
brivaracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarski dnevi: pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

(ne za pakiranja po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Briviact 100 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.

Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na zloženkah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obložena tableta
14 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/017 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/018 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1073/019 100 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/1073/027 14 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Briviact 100 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večkratno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/020 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**VMESNA ŠKATLA ZNOTRAJ VEČKRATNEGA PAKIRANJA (3 PAKIRANJA PO 56 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET)
(BREZ MODREGA OKENCA)**

1. IME ZDRAVILA

Briviact 100 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in brezvodno laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Izpuščeno na škatlah s 14 filmsko obloženimi tabletami)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Briviact 100 mg tablete
brivaracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A. (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarski dnevi: pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

(ne za pakiranja po 14 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA/ STEKLENICA

1. IME ZDRAVILA

Briviac 10 mg/ml peroralna raztopina
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tekoči sorbitol (E420), propilenglikol (E1520) in metilparahidroksibenzoat (E218).
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo. *(Samo za škatlo.)*

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 ml
V škatli sta priloženi dve brizgi za peroralno dajanje (5 ml in 10 ml) z dvema adapterjema. Posvetujte se z zdravnikom, katero naj uporabite.
Brizgi 10 ml in 5 ml *(v obliki barvnega simbola – samo za škatlo)*

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po prvem odprtju steklenice porabite zdravilo v 8 mesecih.
Datum odprtja *(Samo za škatlo.)*

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60 (*naslov samo za škatlo*)

B-1070 Bruxelles

Belgija (*ime in naslov le za zunanjo škatlo, logotip na škatli in nalepki*)

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/021

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

briviact 10 mg/ml (*Samo za škatlo.*)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (*Samo za škatlo.*)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

(*Samo za škatlo*)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Briviact 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
brivaracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 10 mg brivaracetama.
Ena viala po 5 ml vsebuje 50 mg brivaracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev acetat (trihidrat), ledocetno kislino, natrijev klorid, vodo za injekcije.
Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

50 mg/5 ml
10 vial raztopine za injiciranje/infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1073/022

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Briviac 10 mg/ml injiciranje/infundiranje
brivaracetam
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Brivact 10 mg filmsko obložene tablete
Brivact 25 mg filmsko obložene tablete
Brivact 50 mg filmsko obložene tablete
Brivact 75 mg filmsko obložene tablete
Brivact 100 mg filmsko obložene tablete
brivaracetam

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Brivact in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Brivact
3. Kako jemati zdravilo Brivact
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Brivact
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Brivact in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Brivact

Zdravilo Brivact vsebuje učinkovino brivaracetam. To je zdravilo iz skupine antiepileptikov. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije.

Za kaj uporabljamo zdravilo Brivact

- Zdravilo Brivact se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti.
- Uporablja se za zdravljenje vrste epilepsije s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.
- Parcialni napadi so krči, ki na začetku prizadanejo samo eno stran možganov. Ti parcialni napadi se lahko razširijo na večja območja na obeh straneh možganov, kar imenujemo »sekundarna generalizacija«.
- To zdravilo vam je bilo predpisano, da bi zmanjšali število krčev (epileptičnih napadov), ki jih imate.
- Zdravilo Brivact se uporablja skupaj z drugimi zdravili proti epilepsiji.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Brivact

Ne jemljite zdravila Brivact:

- če ste alergični na brivaracetam, druge podobne kemične spojine, kot sta levetiracetam ali piracetam ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, se pred jemanjem zdravila Brivact posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred jemanjem zdravila Brivact se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom če:

- razmišljate o samopoškodovanju ali samomoru. Pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Briviact, so se pojavile misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če imate kadar koli take misli, se takoj posvetujte z zdravnikom;
- imate težave z jetri vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere.

Otroci

Zdravila Briviact ne priporočamo za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Briviact

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku povejte zlasti, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker vam bo morda moral prilagoditi odmere zdravila Briviact:

- rifampicin – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb.
- šentjanževka (znana tudi kot *Hypericum perforatum*) – ki je zdravilo rastlinskega izvora in se uporablja za zdravljenje depresije, tesnobe ter drugih stanj.

Zdravilo Briviact skupaj z alkoholom

- Jemanje tega zdravila skupaj z alkoholom ni priporočljivo.
- Če pijete alkohol, ko jemljete zdravilo Briviact, se lahko negativni učinki alkohola povečajo.

Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi se morajo glede uporabe kontracepcijskih sredstev posvetovati z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči, jemanje zdravila Briviact ni priporočljivo, saj učinki zdravila Briviact na nosečnost in še nerojenega otroka ali novorojenčka niso znani.

Med jemanjem zdravila Briviact dojenje ni priporočljivo, saj zdravilo Briviact prehaja v materino mleko.

Ne prekinite zdravljenja, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Prekinitev zdravljenja bi lahko povečala število napadov in škodila vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

- Ko jemljete zdravilo Briviact, boste morda zaspani, omotični ali utrujeni.
- Ti učinki so verjetnejši ob začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka.
- Dokler ne veste, kako to zdravilo vpliva na vas, ne smete voziti avtomobila ali kolesa oziroma upravljati z orodji ali strojev.

Zdravilo Briviact vsebuje laktozo in natrij

Filmsko obložene tablete Briviact vsebujejo:

- laktozo (vrsto sladkorja) – Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom;
- natrij – To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Briviact

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Za določene bolnike, npr. otroke, so morda primernejše druge oblike tega zdravila (če na primer ne morejo pogoltniti celih tablet); vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

Zdravilo Briviact boste jemali skupaj z drugimi zdravili proti epilepsiji.

Koliko zdravila morate vzeti

Zdravnik bo izračunal pravi dnevni odmerek za vas. Dnevni odmerek vzemite razdeljen na dva enaka odmerka v približno 12-urnem presledku.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

- Priporočeni odmerek je od 25 mg do 100 mg dvakrat na dan. Zdravnik se lahko nato odloči, da vam prilagodi vaš odmerek tako, da najde odmerek, ki vam najbolj ustreza.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg

- Priporočeni odmerek je od 0,5 mg do 2 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan. Zdravnik se lahko odloči, da vam odmerek prilagodi tako, da najde odmerek, ki vam najbolj ustreza.

Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

- Priporočeni odmerek je od 0,5 mg do 2,5 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan. Otrokov zdravnik se lahko odloči, da odmerek vašega otroka prilagodi tako, da najde odmerek, ki vašemu otroku najbolj ustreza.

Bolniki, ki imajo težave z jetri

Če imate težave z jetri:

- Kot mladostnik ali otrok, ki tehta 50 kg ali več, ali kot odrasel, je največji odmerek, ki ga lahko vzamete, 75 mg dvakrat na dan.
- Kot mladostnik ali otrok, ki tehta od 20 kg do manj kot 50 kg, je največji odmerek, ki ga lahko vzamete, 1,5 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan.
- Kot otrok, ki tehta od 10 kg do manj kot 20 kg, je največji odmerek, ki ga lahko vaš otrok vzame, 2 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan.

Kako jemati tablete zdravila Briviact

- Tablete zaužijte cele s kozarcem tekočine.
- Zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez.

Kako dolgo jemati zdravilo Briviact

Zdravilo Briviact se uporablja za dolgotrajno zdravljenje. Jemljite ga, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Briviact, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Briviact, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Morda boste omotični ali zaspani. Morda imate tudi katerega od naslednjih simptomov: siljenje na bruhanje, občutek »vrtenja«, težave pri ohranjanju ravnotežja, tesnoba, občutek velike utrujenosti, razdražljivost, agresivnost, nespečnost, depresija, misli ali poskusi o samopoškodovanju ali samomoru.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Briviact

- Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Briviact

- Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik. To je pomembno zato, ker bi lahko prekinitev zdravljenja povečala število epileptičnih napadov, ki jih doživljate.
- Če vam bo zdravnik naročil, da nehate jemati to zdravilo, bo odmerek zmanjševal postopoma. Tako boste preprečili, da bi se epileptični napadi vrnil ali poslabšali.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- občutek zaspanosti ali omočice

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- gripa
- občutek hude utrujenosti
- konvulzija, občutek vrtenja (vrtočlavica)
- občutek slabosti in bruhanje, zaprtost
- depresija, tesnoba, nespečnost (insomnija), razdražljivost
- okužbe nosu in grla (npr. prehlad), kašelj
- zmanjšanje apetita

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijske reakcije
- nenormalne misli in/ali izguba stika z realnostjo (psihotične motnje), agresivnost, motorični nemir (agitacija)
- misli ali poskusi o samopoškodovanju ali samomoru: to takoj povejte zdravniku
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija), ki ga pokažejo krvni testi

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- nemir in hiperaktivnost (psihomotorična hiperaktivnost)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Briviac

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Briviac

Učinkovina je brivaracetam.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ali 100 mg brivaracetama.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro

premrežen natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, betadeks, brezvodna laktoza, magnezijev stearat

Obloga

- 10 mg filmsko obložene tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec.
- 25 mg filmsko obložene tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).
- 50 mg filmsko obložene tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).
- 75 mg filmsko obložene tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).
- 100 mg filmsko obložene tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Briviact in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Briviact 10 mg so bele do umazano bele, okrogle, filmsko obložene tablete s premerom 6,5 mm in vtisnjeno oznako u10 na eni strani.

Tablete zdravila Briviact 25 mg so sive, ovalne, filmsko obložene tablete z dimenzijami 8,9 mm x 5,0 mm in vtisnjeno oznako u25 na eni strani.

Tablete zdravila Briviact 50 mg so rumene, ovalne, filmsko obložene tablete z dimenzijami 11,7 mm x 6,6 mm in vtisnjeno oznako u50 na eni strani.

Tablete zdravila Briviact 75 mg so škrlatne, ovalne, filmsko obložene tablete z dimenzijami 13,0 mm x 7,3 mm in vtisnjeno oznako u75 na eni strani.

Tablete zdravila Briviact 100 mg so zelenosive, ovalne, filmsko obložene tablete z dimenzijami 14,5 mm x 8,1 mm in vtisnjeno oznako u100 na eni strani.

Tablete zdravila Briviact so pakirane v pretisne omote, ki se nahajajo v škatlah, ki vsebujejo po 14, 56, 14 x 1 ali 100 x 1 filmsko obloženo tableto, ali v večkratnih pakiranjih, ki vsebujejo 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet.

Vsa pakiranja so na voljo v pretisnih omotih PVC/PCTFE-aluminij.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Briviact 10 mg/ml peroralna raztopina brivaracetam

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Briviact in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Briviact
3. Kako jemati zdravilo Briviact
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Briviact
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Briviact in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Briviact

Zdravilo Briviact vsebuje učinkovino brivaracetam. To je zdravilo iz skupine antiepileptikov. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije.

Za kaj uporabljamo zdravilo Briviact

- Zdravilo Briviact se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti.
- Uporablja se za zdravljenje vrste epilepsije s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.
- Parcialni napadi so krči, ki na začetku prizadanejo samo eno stran možganov. Ti parcialni napadi se lahko razširijo na večja območja na obeh straneh možganov, kar imenujemo »sekundarna generalizacija«.
- To zdravilo vam je bilo predpisano, da bi zmanjšali število krčev (epileptičnih napadov), ki jih imate.
- Zdravilo Briviact se uporablja skupaj z drugimi zdravili proti epilepsiji.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Briviact

Ne jemljite zdravila Briviact:

- če ste alergični na brivaracetam, druge podobne kemične spojine, kot sta levetiracetam ali piracetam ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, se pred jemanjem zdravila Briviact posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred jemanjem zdravila Briviact se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- razmišljate o samopoškodovanju ali samomoru. Pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Briviact, so se pojavile misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če imate kadar koli take misli, se takoj posvetujte z zdravnikom;
- imate težave z jetri vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere.

Otroci

Zdravila Briviact ne priporočamo za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Briviact

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku povejte zlasti, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker vam bo morda moral prilagoditi odmere zdravila Briviact:

- rifampicin – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb.
- šentjanževka (znana tudi kot *Hypericum perforatum*) – ki je zdravilo rastlinskega izvora in se uporablja za zdravljenje depresije, tesnobe ter drugih stanj.

Zdravilo Briviact skupaj z alkoholom

- Jemanje tega zdravila skupaj z alkoholom ni priporočljivo.
- Če pijete alkohol, ko jemljete zdravilo Briviact, se lahko negativni učinki alkohola povečajo.

Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi se morajo glede uporabe kontracepcijskih sredstev posvetovati z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči, jemanje zdravila Briviact ni priporočljivo, saj učinki zdravila Briviact na nosečnost in še nerojenega otroka ali novorojenčka niso znani.

Med jemanjem zdravila Briviact dojenje ni priporočljivo, saj zdravilo Briviact prehaja v materino mleko.

Ne prekinite zdravljenja, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Prekinitev zdravljenja bi lahko povečala število napadov in škodila vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

- Ko jemljete zdravilo Briviact, boste morda zaspani, omotični ali utrujeni.
- Ti učinki so verjetnejši ob začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka.
- Dokler ne veste, kako to zdravilo vpliva na vas, ne smete voziti avtomobila ali kolesa oziroma upravljati z orodji ali strojev.

Zdravilo Briviact peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat, natrij, sorbitol in propilenglikol

- Metilparahidroksibenzoat (E218): Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).
- Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na mililiter, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.
- Sorbitol (E420) (vrsta sladkorja): To zdravilo vsebuje 168 mg sorbitola na mililiter. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo.
- Propilenglikol (E1520): To zdravilo vsebuje največ 5,5 mg propilenglikola na mililiter.

3. Kako jemati zdravilo Briviact

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Briviac boste jemali skupaj z drugimi zdravili proti epilepsiji.

Koliko zdravila morate vzeti

Zdravnik bo izračunal pravi dnevni odmerek za vas. Dnevni odmerek vzemite razdeljen na dva enaka odmerka v približno 12-urnem presledku.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

- Priporočeni odmerek je od 25 mg do 100 mg dvakrat na dan. Zdravnik se lahko nato odloči, da vam prilagodi vaš odmerek tako, da najde odmerek, ki vam najbolj ustreza.

Spodnja preglednica prikazuje le primere odmerkov, ki se jemljejo, in katero brizgo uporabiti. Zdravnik bo na podlagi vaše telesne mase določil pravi dnevni odmerek za vas in vam povedal, katero brizgo boste uporabili.

Odmerek v ml, ki se jemlje dvakrat na dan, in podatek, katero brizgo uporabiti – za mladostnike in otroke, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasle:

Telesna masa	Odmerek v ml (ustreza 25 mg)	Odmerek v ml (ustreza 50 mg)	Odmerek v ml (ustreza 75 mg)	Odmerek v ml (ustreza 100 mg)
50 kg ali več	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
Uporabite 5-ml brizgo (modre graduacijske oznake)		Uporabite 10-ml brizgo (črne graduacijske oznake)		

Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg

- Priporočeni odmerek je od 0,5 mg do 2 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan. Zdravnik se lahko odloči, da vam odmerek prilagodi tako, da najde odmerek, ki vam najbolj ustreza.

Spodnja preglednica prikazuje le primere odmerkov, ki se jemljejo, in katero brizgo uporabiti. Zdravnik bo na podlagi vaše telesne mase določil pravi dnevni odmerek za vas in vam povedal, katero brizgo boste uporabili.

Odmerek v ml, ki se jemlje dvakrat na dan, in podatek, katero brizgo uporabiti – za mladostnike in otroke, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg:

Telesna masa	Odmerek v ml (ustreza 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Odmerek v ml (ustreza 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Odmerek v ml (ustreza 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Odmerek v ml (ustreza 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*
Uporabite 5-ml brizgo (modre graduacijske oznake)			Za količino med 0,5 ml in 5 ml, uporabite 5-ml brizgo za peroralno dajanje (modre graduacijske oznake) *Za količino nad 5 ml in do 10 ml, uporabite 10-ml brizgo za peroralno dajanje (črne graduacijske oznake)	

Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

- Priporočeni odmerek je od 0,5 mg do 2,5 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan. Otrokov zdravnik se lahko odloči, da odmerek vašega otroka prilagodi tako, da najde odmerek, ki vašemu otroku najbolj ustreza.

Spodnja preglednica prikazuje le primere odmerkov, ki se jemljejo, in katero brizgo uporabiti. Zdravnik bo na podlagi vaše telesne mase določil pravilen odmerek za vas in vam povedal, katero brizgo boste uporabili.

Odmerek v ml, ki se jemlje dvakrat na dan, in podatek, katero brizgo uporabiti – za otroke, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg:

Telesna masa	Odmerek v ml (ustreza 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Odmerek v ml (ustreza 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Odmerek v ml (ustreza 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Odmerek v ml (ustreza 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Odmerek v ml (ustreza 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
		Uporabite 5-ml brizgo (modre graduacijske oznake)			

Bolniki, ki imajo težave z jetri

Če imate težave z jetri:

- Kot mladostnik ali otrok, ki tehta 50 kg ali več, ali kot odrasel, je največji odmerek, ki ga lahko vzamete, 75 mg dvakrat na dan.
- Kot mladostnik ali otrok, ki tehta od 20 kg do manj kot 50 kg, je največji odmerek, ki ga lahko vzamete, 1,5 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan.
- Kot otrok, ki tehta od 10 kg do manj kot 20 kg, je največji odmerek, ki ga lahko vaš otrok vzame, 2 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan.

Kako jemati zdravilo Briviact peroralna raztopina

- Zdravilo Briviact peroralna raztopina lahko jemljete samo, ali pa jo razredčite z vodo ali sokom neposredno pred zaužitjem.
- Zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez.

Navodila za uporabo za bolnike ali skrbnike:

V škatli sta priloženi dve brizgi za peroralno dajanje. Z zdravnikom se posvetujte, katero naj uporabite.

- Za količino med 0,5 ml in 5 ml morate uporabljati 5-ml peroralno brizgo za peroralno dajanje (modre graduacijske oznake), priloženo v škatli, da zagotovite natančno odmerjanje.
- Za količino nad 5 ml in do 10 ml, morate uporabljati 10-ml peroralno brizgo za peroralno dajanje (črne graduacijske oznake), priloženo v škatli, da zagotovite natančno odmerjanje.

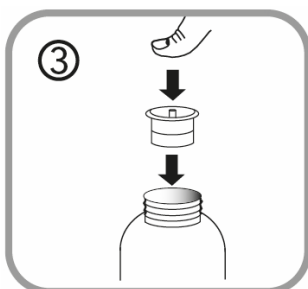
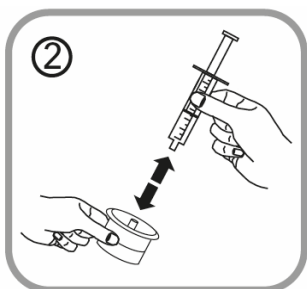
5-ml brizga za peroralno dajanje	10-ml brizga za peroralno dajanje
5-ml brizga za peroralno dajanje ima 2 prekrivajoči se modri graduacijski oznaki: v korakih po 0,25-ml in v korakih po 0,1 ml.	10-ml brizga za peroralno dajanje ima črne graduacijske oznake v korakih po 0,25 ml.

- Odprite steklenico. Pritisnite zaporko in jo obrnite v nasprotni smeri urinega kazalca (slika 1)



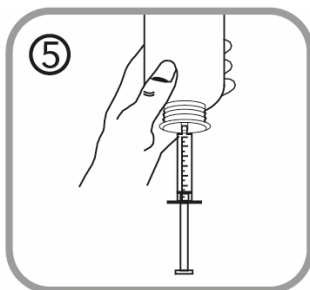
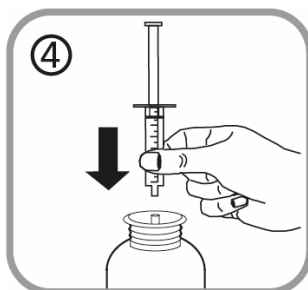
Ko prvič vzamete zdravilo Briviact, upoštevajte naslednje korake:

- Snemite adapter z brizge za peroralno dajanje (slika 2).
- Vstavite adapter v vrh steklenice (slika 3). Prepričajte se, da je dobro pritrjen. Po uporabi adapterja ni potrebno odstraniti.

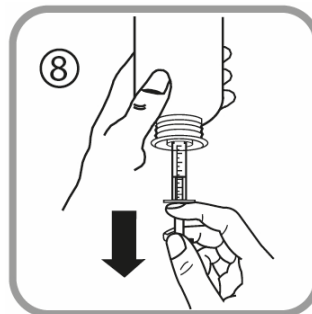
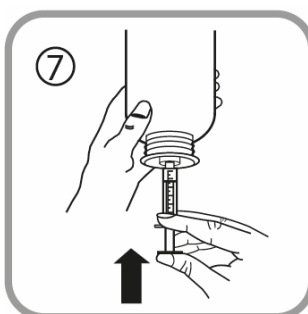
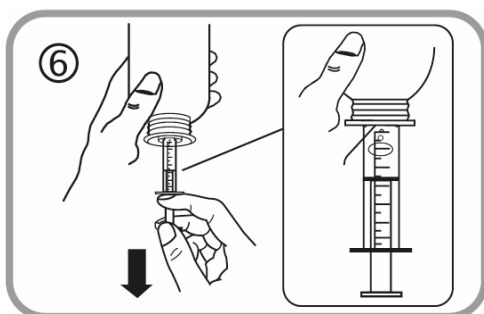


Vsakič ko vzamete zdravilo Briviact, upoštevajte naslednje korake:

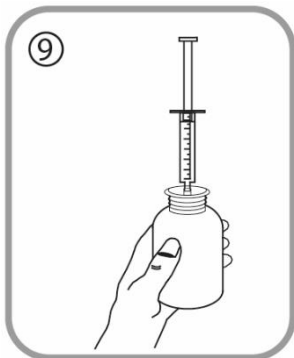
- Vstavite brizgo za peroralno dajanje v odprtino adapterja (slika 4).
- Steklenico obrnite navzdol (slika 5).



- Z eno roko držite steklenico navzdol, z drugo pa napolnite brizgo za peroralno dajanje.
- Izvlecite bat navzdol, da napolnite brizgo za peroralno dajanje z majhno količino raztopine (slika 6).
- Nato potisnite bat navzgor, da odstranite morebitne zračne mehurčke (slika 7).
- Izvlecite bat navdol do oznake mililitrskega (ml) odmerka na brizgi za peroralno dajanje, ki vam ga je predpisal zdravnik (slika 8). Pri prvem odmerjanju se lahko bat dvigne nazaj v valj brizge. Zato poskrbite, da bo bat ostal na mestu, dokler brizge za peroralno dajanje ne izvlečete iz steklenice.

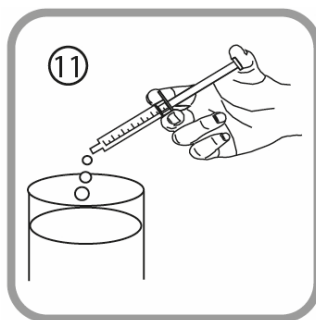


- Obrnite steklenico pokonci (slika 9).
- Vzemite brizgo za peroralno dajanje iz adapterja (slika 10).

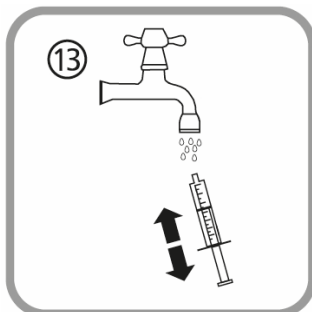


Zdravilo lahko vzamete na dva načina:

- vsebino brizge izpraznite v vodo (ali sok) tako, da pritisnete na bat na dnu brizge za peroralno dajanje (slika 11) – nato spijte vso vodo (vode naj bo ravno dovolj, da boste lahko vse enostavno spili) **ali**
- raztopino spijte neposredno iz brizge za peroralno dajanje brez vode – izpijte vso vsebino brizge (slika 12).



- Zaprite steklenico s plastično navojno zaporko (adapterja ni treba odstraniti).
- Brizgo za peroralno dajanje očistite tako, da jo sperete samo s hladno vodo, pri čemer bat večkrat premaknete navzgor in navzdol, da zajamete in iztisnete vodo, ne da bi pri tem ločili oba dela brizge (slika 13).



- Steklenico, brizgo za peroralno dajanje in navodilo shranjujte v škatli.

Kako dolgo jemati zdravilo Briviact

Zdravilo Briviact se uporablja za dolgotrajno zdravljenje. Jemljite ga, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Briviact, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Briviact, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Morda boste omotični ali zaspani. Morda imate tudi katerega od naslednjih simptomov: siljenje na bruhanje, občutek »vrtenja«, težave pri ohranjanju ravnotežja, tesnoba, občutek velike utrujenosti, razdražljivost, agresivnost, nespečnost, depresija, misli ali poskusi samopoškodovanja ali samomora.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Briviact

- Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Briviact

- Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik. To je pomembno zato, ker bi lahko prekinitve zdravljenja povečala število epileptičnih napadov, ki jih doživljate.
- Če vam bo zdravnik naročil, da nehate jemati to zdravilo, bo odmerek zmanjševal postopoma. Tako boste preprečili, da bi se epileptični napadi vrnil ali poslabšali.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- občutek zaspanosti ali omotice

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- gripa
- občutek hude utrujenosti
- konvulzija, občutek vrtenja (vrtoglavica)
- občutek slabosti in bruhanje, zaprtost
- depresija, tesnoba, nespečnost (insomnija), razdražljivost
- okužbe nosu in grla (npr. prehlad), kašelj
- zmanjšanje apetita

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijske reakcije
- nenormalne misli in/ali izguba stika z realnostjo (psihotične motnje), agresivnost, motorični nemir (agitacija)
- misli ali poskusi o samopoškodovanju ali samomoru: to takoj povejte zdravniku
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija), ki ga pokažejo krvni testi

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- nemir in hiperaktivnost (psihomotorična hiperaktivnost)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Briviact

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in steklenici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Po prvem odprtju steklenice porabite zdravilo v 8 mesecih.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Briviact

Učinkovina je brivaracetam.

1 mililiter (ml) vsebuje 10 miligramov (mg) brivaracetama.

Druge sestavine so: natrijev citrat, brezvodna citronska kislina, metilparahidroksibenzoat (E218), natrijev karmelozat, sukraloza, tekoči sorbitol (E420), glicerol (E422), aroma maline (propilenglikol (E1520) 90 % - 98 %), prečiščena voda.

Izgled zdravila Briviact in vsebina pakiranja

Zdravilo Briviact 10 mg/ml peroralna raztopina je rahlo viskozna, bistra, brezbarvna do rumenkasta tekočina.

300 ml steklenica zdravila Briviact je na voljo v škatli, ki vsebuje 10-ml polipropilensko/polietilensko brizgo za peroralno dajanje (črne graduacijske oznake), 5-ml polipropilensko/polietilensko brizgo za peroralno dajanje (modre graduacijske oznake) ter polietilenska adapterja za brizgi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgija

Proizvajalec

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine-l'Alleud

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Brivact 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje brivaracetam

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Brivact in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Brivact
3. Kako uporabljati zdravilo Brivact
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Brivact
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Brivact in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Brivact

Zdravilo Brivact vsebuje učinkovino brivaracetam. To je zdravilo iz skupine antiepileptikov. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije.

Za kaj uporabljamo zdravilo Brivact

- Zdravilo Brivact se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti.
- Uporablja se za zdravljenje vrste epilepsije s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.
- Parcialni napadi so krči, ki na začetku prizadanejo samo eno stran možganov. Ti parcialni napadi se lahko razširijo na večja območja na obeh straneh možganov, kar imenujemo »sekundarna generalizacija«.
- To zdravilo vam je bilo predpisano, da bi zmanjšali število krčev (epileptičnih napadov), ki jih imate.
- Zdravilo Brivact se uporablja skupaj z drugimi zdravili proti epilepsiji.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Brivact

Zdravila Brivact ne boste prejeli:

- če ste alergični na brivaracetam, druge podobne kemične spojine, kot sta levetiracetam ali piracetam ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, se pred jemanjem zdravila Brivact posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Brivact se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- razmišljate o samopoškodovanju ali samomoru. Pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Brivact, so se pojavile misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če imate kadar koli take misli, se takoj posvetujte z zdravnikom;
- imate težave z jetri vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere.

Otroci

Zdravila Briviac ne priporočamo za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Briviac

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku povejte zlasti, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker vam bo morda moral prilagoditi odmere zdravila Briviac:

- rifampicin – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb.
- šentjanževka (znana tudi kot *Hypericum perforatum*) – ki je zdravilo rastlinskega izvora in se uporablja za zdravljenje depresije, tesnobe ter drugih stanj.

Zdravilo Briviac skupaj z alkoholom

- Jemanje tega zdravila skupaj z alkoholom ni priporočljivo.
- Če pijete alkohol, ko jemljete zdravilo Briviac, se lahko negativni učinki alkohola povečajo.

Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi se morajo glede uporabe kontracepcijskih sredstev posvetovati z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči, jemanje zdravila Briviac ni priporočljivo, saj učinki zdravila Briviac na nosečnost in še nerojenega otroka ali novorojenčka niso znani.

Med jemanjem zdravila Briviac dojenje ni priporočljivo, saj zdravilo Briviac prehaja v materino mleko.

Ne prekinite zdravljenja, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Prekinitev zdravljenja bi lahko povečala število napadov in škodila vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

- Ko boste prejeli zdravilo Briviac, boste morda zaspani, omotični ali utrujeni.
- Ti učinki so verjetnejši ob začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka.
- Dokler ne veste, kako to zdravilo vpliva na vas, ne smete voziti avtomobila ali kolesa oziroma upravljati z orodji ali strojev.

Zdravilo Briviac vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 19,1 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na eno vialo. To je enako 1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Briviac

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Briviac boste prejeli skupaj z drugimi zdravili proti epilepsiji.

- Ko boste začeli z jemanjem tega zdravila, boste zdravilo Briviac vzeli peroralno (kot tablete ali peroralno raztopino) ali pa ga boste prejeli v obliki injekcije/infuzije.
- Zdravilo Briviac raztopina za injiciranje/infundiranje se uporablja kratek čas, kadar zdravila Briviac ne morete jemati skozi usta.
- Lahko prehajate iz peroralnega jemanja zdravila Briviac na raztopino za injiciranje in obratno.

Koliko zdravila boste prejeli

Zdravnik bo izračunal pravi dnevni odmerek za vas. Dnevni odmerek vzemite razdeljen na dva enaka odmerka v približno 12-urnem presledku.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

- Priporočeni odmerek je od 25 mg do 100 mg dvakrat na dan. Zdravnik se lahko nato odloči, da vam prilagodi vaš odmerek tako, da najde odmerek, ki vam najbolj ustreza.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg

- Zdravnik vam lahko predpiše injekcijo le za nekaj dni, če zdravila ne morete jemati peroralno (skozi usta).
- Priporočeni odmerek je od 0,5 mg do 2 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan. Zdravnik se lahko odloči, da vam odmerek prilagodi tako, da najde odmerek, ki vam najbolj ustreza.

Otroci, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

- Otrokov zdravnik lahko predpiše injekcijo le za nekaj dni, če vaš otrok zdravila ne more jemati peroralno (skozi usta).
- Priporočeni odmerek je od 0,5 mg do 2,5 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan. Otrokov zdravnik se lahko odloči, da odmerek vašega otroka prilagodi tako, da najde odmerek, ki vašemu otroku najbolj ustreza.

Bolniki, ki imajo težave z jetri

Če imate težave z jetri:

- Kot mladostnik ali otrok, ki tehta 50 kg ali več, ali kot odrasel, je največji odmerek, ki ga lahko vzamete, 75 mg dvakrat na dan.
- Kot mladostnik ali otrok, ki tehta od 20 kg do manj kot 50 kg, je največji odmerek, ki ga lahko vzamete, 1,5 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan.
- Kot otrok, ki tehta od 10 kg do manj kot 20 kg, je največji odmerek, ki ga lahko vaš otrok vzame, 2 mg za vsak kg telesne mase dvakrat na dan.

Kako boste prejeli zdravilo Briviact

Zdravilo Briviact vam bosta zdravnik ali sestra dala z injiciranjem ali infundiranjem v žilo. Zdravilo boste prejeli s počasnim injiciranjem v žilo ali pa s 15-minutnim infundiranjem (s kapanjem).

Kako dolgo boste prejemali zdravilo Briviact

- Zdravnik bo presodil, koliko dni boste prejemali injekcije ali infuzijo.
- Za dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Briviact vam bo zdravnik naročil, da vzamete tablete ali peroralno raztopino zdravila Briviact.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Briviact, kot bi smeli

Če mislite, da ste prejeli preveč zdravila Briviact, takoj obvestite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Briviact

- Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik. To je pomembno zato, ker bi lahko prekinitev zdravljenja povečala število epileptičnih napadov, ki jih doživljate.
- Če vam bo zdravnik naročil, da nehate jemati to zdravilo, bo odmerek zmanjševal postopoma. Tako boste preprečili, da bi se epileptični napadi vrnili ali poslabšali.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- občutek zaspanosti ali omotice

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- gripa
- občutek hude utrujenosti
- konvulzija, občutek vrtenja (vrtoglavica)
- občutek slabosti in bruhanje, zaprtost
- bolečina ali nelagodje na mestu injiciranja ali infundiranja
- depresija, tesnoba, nespečnost (insomnija), razdražljivost
- okužbe nosu in grla (npr. prehlad), kašelj
- zmanjšanje apetita

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijske reakcije
- nenormalne misli in/ali izguba stika z realnostjo (psihotične motnje), agresivnost, motorični nemir (agitacija)
- misli ali poskusi o samopoškodovanju ali samomoru: to takoj povejte zdravniku
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija), ki ga pokažejo krvni testi

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- nemir in hiperaktivnost (psihomotorična hiperaktivnost)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Briviact

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravilo Briviact lahko zdravnik ali medicinska sestra razredči pred injiciranjem. V tem primeru ga je treba porabiti takoj po razredčenju.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Vsaka viala zdravila Briviact raztopina za injiciranje/infundiranje se lahko uporabi le enkrat (enkratna uporaba). Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.
- Uporablja se lahko samo raztopina brez delcev, ki ni spremenila barve.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Briviact

Učinkovina je brivaracetam.

- 1 ml vsebuje 10 mg brivaracetama.
- Ena 5 ml viala vsebuje 50 mg brivaracetama.

Druge sestavine zdravila so: natrijev acetat (trihidrat), koncentrirana očetna kislina (ledocet), natrijev klorid, voda za injekcije.

Izgled zdravila Briviact in vsebina pakiranja

Zdravilo Briviact 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje je bistra, brezbarvna, sterilna raztopina.

Zdravilo Briviact 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje je na voljo v 5 ml vialah, v škatli s po 10 vialami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

UCB 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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Briviact raztopino za injiciranje lahko dajete kot bolus ali kot infuzijo:

- intravenski bolus: lahko dajete neposredno brez redčenja;
- intravenska infuzija: lahko razredčite s kompatibilnim topilom in dajete kot 15-minutno intravensko infuzijo.

Zdravilo Briviact lahko razredčite z naslednjimi raztopinami: natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %), glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje ali Ringerjeva raztopina z laktatom.

Vsaka viala zdravila Briviact raztopina za injiciranje/infundiranje se lahko uporabi le enkrat (enkratna uporaba). Neuporabljeno raztopino je treba zavreči (glejte poglavje 3).