BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter
Briviact 25 mg filmdragerade tabletter
Briviact 50 mg filmdragerade tabletter
Briviact 75 mg filmdragerade tabletter
Briviact 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg brivaracetam.

Briviact 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg brivaracetam.

Briviact 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg brivaracetam.

Briviact 75 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg brivaracetam.

Briviact 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg brivaracetam.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter

Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 88 mg laktos.

Briviact 25 mg filmdragerade tabletter

Varje 25 mg filmdragerad tablett innehåller 94 mg laktos.

Briviact 50 mg filmdragerade tabletter

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 189 mg laktos.

Briviact 75 mg filmdragerade tabletter

Varje 75 mg filmdragerad tablett innehåller 283 mg laktos.

Briviact 100 mg filmdragerade tabletter

Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 377 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, runda filmdragerade tabletter på 6,5 mm i diameter med ”u10” präglat på ena sidan.

Briviact 25 mg filmdragerade tabletter

Gråa, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 8,9 mm x 5,0 mm med ”u25” präglat på ena sidan.

Briviact 50 mg filmdragerade tabletter

Gula, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 11,7 mm x 6,6 mm med ”u50” präglat på ena sidan.

Briviact 75 mg filmdragerade tabletter

Lila, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 13,0 mm x 7,3 mm med ”u75” präglat på ena sidan.

Briviact 100 mg filmdragerade tabletter

Grön-gråa, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 14,5 mm x 8,1 mm med ”u100” präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Briviact är indicerat som tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder med epilepsi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Läkaren ska ordinera den lämpligaste läkemedelsformen och styrkan efter vikt och dos.

Den rekommenderade doseringen för vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder sammanfattas i följande tabell. Dosen ska fördelas i två lika stora doser som administreras med cirka 12 timmars mellanrum.

Rekommenderad startdos	**Rekommenderad underhållsdos**	**Terapeutiskt dosintervall***
Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna		
50 mg/dag (eller 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50–200 mg/dag
Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg		
1 mg/kg/dag (upp till 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1–4 mg/kg/dag
Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg		
1 mg/kg/dag (upp till 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1–5 mg/kg/dag

* Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom detta effektiva dosintervall.
** Grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll.

Vuxna
Den rekommenderade startdosen är antingen 50 mg/dag eller 100 mg/dag baserat på läkarens bedömning av behovet av anfallsreduktion kontra möjliga biverkningar. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen justeras i det effektiva dosintervallet 50 mg/dag till 200 mg/dag.

Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer
Den rekommenderade startdosen är 50 mg/dag. Brivaracetam kan också inledas med 100 mg/dag grundat på läkarens bedömning av behov av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 100 mg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 50 mg/dag och 200 mg/dag.

Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan också inledas med doser upp till 2 mg/kg/dag grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 2 mg/kg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 1 mg/kg/dag och 4 mg/kg/dag.

Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan också inledas med doser upp till 2,5 mg/kg/dag grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 2,5 mg/kg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 1 mg/kg/dag och 5 mg/kg/dag.

Missade doser
Om patienter missat en eller flera doser, rekommenderas det att de tar en enstaka dos så snart de kommer ihåg och tar följande dos vid den vanliga tiden morgon eller kväll. På detta sätt kan det undvikas att plasmakoncentrationen av brivaracetam faller under den effektiva nivån och förhindra att anfall uppstår.

Utsättning
För patienter från 16 års ålder, om brivaracetam måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas gradvis med 50 mg/dag på veckobasis.
För patienter under 16 år, om brivaracetam måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas med maximalt halva dosen varje vecka tills en dos på 1 mg/kg/dag (för patienter med en kroppsvikt på mindre än 50 kg) eller 50 mg/dag (för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer) uppnås.
Efter en veckas behandling med 50 mg/dag, rekommenderas en veckas avslutande behandling med dosen 20 mg/dag.

<u>Särskilda patientgrupper</u>

Äldre (65 år och äldre)
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).
Klinisk erfarenhet av patienter ≥ 65 år är begränsad.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). På grund av brist på kliniska data rekommenderas inte brivaracetam till patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys.
Grundat på data för vuxna är ingen dosjustering nödvändig för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion. Inga kliniska data finns tillgängliga för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Brivaracetamexponeringen var förhöjd hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom. Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas följande justerade doser, administrerade i 2 delade doser med cirka 12 timmars mellanrum, för alla stadier av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2). Inga kliniska data finns tillgängliga för pediatriska patienter med nedsatt leverfunktion.

Ålder och kroppsvikt	**Rekommenderad startdos**	**Rekommenderad maximal daglig dos**
Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna	50 mg/dag	150 mg/dag
Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

Pediatriska patienter som är yngre än 2 år
Effekten för brivaracetam hos pediatriska patienter som är yngre än 2 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Brivaracetam filmdragerade tabletter måste intas peroralt och sväljas hela med vätska och kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Patienter som inte kan svälja hela tabletter eller patienter för vilka dosen inte kan uppnås med hjälp av hela tabletter ska använda Briviact 10 mg/ml oral lösning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika, inklusive brivaracetam, på flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte att det kan finnas en ökad risk med brivaracetam.
Patienter bör övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Se även avsnitt 4.8, pediatrisk population.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade kliniska data om användningen av brivaracetam hos patienter med existerande nedsatt leverfunktion. Dosjusteringar rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med brivaracetam. Patienter ska i samband med förskrivning informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska brivaracetam sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas.

Hjälpämnen

Laktosintolerans
Brivaracetam filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll
Brivaracetam filmdragerade tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig behandling med levetiracetam
Även om antalet försökspersoner var begränsat, observerades det ingen fördel av brivaracetam jämfört med placebo hos patienter som samtidigt behandlades med levetiracetam i de kliniska studierna. Ingen ytterligare problematik gällande säkerhet eller tolerabilitet observerades (se avsnitt 5.1).

Interaktion med alkohol
I en farmakokinetisk och farmakodynamisk interaktionsstudie med engångsdos av 200 mg brivaracetam och kontinuerlig infusion av etanol 0,6 g/l hos friska försökspersoner, observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Dock fördubblade brivaracetam effekten av alkohol beträffande psykomotorisk funktion, uppmärksamhet och minne. Intag av brivaracetam tillsammans med alkohol rekommenderas inte.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos brivaracetam
In vitro-data tyder på att brivaracetam har en låg interaktionspotential. Den huvudsakliga dispositionsvägen för brivaracetam är genom icke CYP-beroende hydrolys. En andra dispositionsväg involverar hydroxylering som katalyseras av CYP2C19 (se avsnitt 5.2).

Plasmakoncentrationen av brivaracetam kan öka vid samtidig administrering med starka hämmare av CYP2C19 (t ex flukonazol, fluvoxamin), men risken för en kliniskt relevant CYP2C19-medierad interaktion anses vara låg. Det finns begränsade kliniska data som antyder att samtidig administrering av cannabidiol kan öka plasmaexponeringen av brivaracetam, möjligen genom hämning av CYP2C19, men den kliniska relevansen är oviss.

Rifampicin
Hos friska försökspersoner minskade samtidig administrering med den starka enzyminduceraren rifampicin (600 mg/dag i 5 dagar) ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) av brivaracetam med 45%. Förskrivare bör överväga att justera dosen av brivaracetam för patienter som börjar eller slutar behandling med rifampicin.

Starka enzyminducerande antiepileptika
Plasmakoncentrationen av brivaracetam minskar vid samtidig administrering med starka enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) men ingen dosjustering krävs (se tabell 1).

Övriga enzyminducerare
Övriga starka enzyminducerare (såsom Johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan också minska den systemiska exponeringen för brivaracetam. Initiering eller utsättning av Johannesört bör därför göras med försiktighet.

Effekter av brivaracetam på andra läkemedel
Administrering av 50 eller 150 mg brivaracetam per dag påverkade inte AUC för midazolam (metaboliseras av CYP3A4). Risken för kliniskt relevanta CYP3A4-interaktioner anses vara låg.

In vitro-studier har visat att brivaracetam uppvisar liten eller ingen inhibering av CYP450-isoformer med undantag av CYP2C19. Brivaracetam kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 (t ex lanzoprazol, omeprazol, diazepam). I *in vitro*-studier inducerade brivaracetam inte CYP1A1/2 men inducerade CYP3A4 och CYP2B6. Ingen induktion av CYP3A4 kunde ses *in vivo* (se midazolam ovan). Induktion av CYP2B6 har inte undersökts *in vivo* och brivaracetam kan minska plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2B6 (t ex efavirenz). I interaktionsstudier *in vitro* som genomfördes för att fastställa eventuella hämmande effekter på transportörer drogs slutsatsen att det inte föreligger några kliniskt relevanta effekter, med undantag för OAT3. *In vitro* hämmar brivaracetam OAT3 med en halv maximal inhibitorisk koncentration som är 42 gånger högre än C_{max} vid den högsta kliniska dosen. Brivaracetam i dosen 200 mg/dag kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som transporteras av OAT3.

Antiepileptika

Potentiella interaktioner mellan brivaracetam (50 mg/dag till 200 mg/dag) och andra antiepileptika undersöktes i en sammanslagen analys av plasmakoncentrationer från alla fas 2-3 studier, i en populationsfarmakokinetisk analys av placebokontrollerade fas 2-3 kliniska studier och i dedikerade interaktionsstudier (för följande antiepeleptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och topiramat). Effekten av interaktioner på plasmakoncentrationen sammanfattas i tabell 1 (ökning visas som "↑" och minskning som "↓", arean under kurvan för plasmakoncentration över tid som "AUC", maximal observerad koncentration som "C_{max}").

Tabell 1: Farmakokinetiska interaktioner mellan brivaracetam och andra antiepileptika

Antiepileptika som administrerades samtidigt	**Antiepileptikas påverkan på plasmakoncentrationen av brivaracetam**	**Brivaracetams påverkan på plasmakoncentrationen av antiepileptika**
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Karbamazepin - Ingen Karbamazepin - epoxid ↑ (se nedan). Ingen dosjustering krävs
Klobazam	Data saknas	Ingen
Klonazepam	Data saknas	Ingen
Lacosamid	Data saknas	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Oxcarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroxyderivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Ingen
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Ingen [a] AUC 20% ↑ [a] C_{max} 20% ↑
Pregabalin	Data saknas	Ingen
Topiramat	Ingen	Ingen
Valproatsyra	Ingen	Ingen
Zonisamid	Data saknas	Ingen

[a] baserat på en studie som inbegriper administrering av en supraterapeutisk dos av brivaracetam om 400 mg/dag

Karbamazepin
Brivaracetam är en måttlig reversibel hämmare av epoxidhydrolas vilket resulterar i en ökad koncentration av karbamazepinepoxid, en aktiv metabolit av karbamazepin. I kontrollerade kliniska

studier ökade plasmakoncentrationen av karbamazepinepoxid med i genomsnitt 37 %, 62 % och 98 % med liten variabilitet vid brivaracetamdoser på respektive 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag. Inga säkerhetsrisker observerades. Det observerades ingen additiv effekt av brivaracetam och valproat på AUC för karbamazepinepoxid.

Orala preventivmedel

Samtidig administrering av brivaracetam (100 mg/dag) med ett oralt preventivmedel innehållande etinylestradiol (0,03 mg) och levonorgestrel (0,15 mg) påverkade inte farmakokinetiken hos någon av substanserna. När 400 mg/dag brivaracetam (två gånger den rekommenderade maximala dygnsdosen) gavs samtidigt med ett oralt preventivmedel innehållande etinylestradiol (0,03 mg) och levonorgestrel (0,15 mg) observerades en minskning av AUC för östrogen och gestagen med respektive 27 % och 23 %, utan att hämningen av ägglossningen påverkades. Det var i allmänhet ingen förändring i koncentrationstidsprofilerna av de endogena markörerna estradiol, progesteron, luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och sexualhormonbindande globulin (SHBG).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Läkare bör diskutera familjeplanering och preventivmedel med kvinnor i fertil ålder som tar brivaracetam (se Graviditet).
Om en kvinna bestämmer sig för att bli gravid ska användningen av brivaracetam noggrant omprövas.

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet
För alla antiepileptika har det visat sig att hos barn till kvinnor som behandlats mot epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % i den allmänna befolkningen. I den behandlade populationen har en ökning av missbildningar vid polyterapi noterats. I vilken utsträckning behandlingen och/eller den underliggande sjukdomen orsakar detta har dock inte klarlagts. Utsättning av behandling med anitepileptika kan leda till försämring av sjukdomen, vilket kan vara skadligt för modern och fostret.

Risker relaterade till brivaracetam
Det finns en begränsad mängd data från användning av brivaracetam hos gravida kvinnor. Det finns inga uppgifter om passage över placenta hos människa men det har visats att brivaracetam lätt passerar placenta hos råttor (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Djurstudier har inte visat någon teratogen potential hos brivaracetam (se avsnitt 5.3).

I kliniska studier har brivaracetam, vid användning som tilläggsbehandling till karbamazepin, inducerat en dosrelaterad ökning i koncentrationen av karbamazepins aktiva metabolit, karbamazepinepoxid (se avsnitt 4.5). Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra den kliniska betydelsen av denna effekt under graviditet.

Som en försiktighetsåtgärd bör brivaracetam inte användas under graviditet såvida det inte är kliniskt nödvändigt dvs om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Brivaracetam utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om antingen amningen eller behandling med brivaracetam ska avbrytas, med hänsyn tagen till nyttan av läkemedlet för modern. Vid samtidig administrering av brivaracetam och karbamazepin kan mängden karbamazepinepoxid som utsöndras i bröstmjölken öka. Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra den kliniska betydelsen.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av brivaracetam på fertilitet finns tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt av brivaracetam på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Brivaracetam har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av eventuella skillnader i individuell känslighet kan vissa patienter uppleva sömnighet, yrsel och andra symtom relaterade till centrala nervsystemet (CNS). Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda andra potentiellt farliga maskiner tills de känner till hur brivaracetam påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (>10 %) vid behandling med brivaracetam var: somnolens (14,3 %) och yrsel (11,0 %). De var vanligtvis milda till måttliga i intensitet. Sömnighet och trötthet rapporterades med en högre incidens vid ökande dos.

Frekvensen av terapiavbrott på grund av biverkningar var 3,5 %, 3,4 % och 4,0 % för patienter som randomiserats till brivaracetam vid doser om 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag och 1,7 % för patienter som randomiserats till placebo. De biverkningar som oftast resulterade i avbrott i behandlingen med brivaracetam var yrsel (0,8 %) och kramper (0,8 %).

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierats genom granskning av säkerhetsdatabasen för tre placebokontrollerade studier med fast dos av brivaracetam hos patienter ≥ 16 år och från erfarenhet efter godkännande för försäljning, efter organsystem och frekvens.
Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Influensa
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet typ I
Ämnesomsättning och nutritionsstörningar	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Depression, ångest, insomni, irritabilitet
	Mindre vanliga	Självmordstankar, psykotiska störningar, aggression, agitation
Störningar i nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, somnolens
	Vanliga	Kramp, svindel
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Infektioner i de övre luftvägarna, hosta
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar, förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom[(1)]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning

[(1)] Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni har rapporterats hos 0,5 % (6/1 099) av brivaracetam-patienterna och hos 0 % (0/459) av placebo-patienterna. Fyra av dessa patienter hade minskat neutrofilantal vid baseline och fick ytterligare minskning av neutrofila granulocyter efter påbörjad behandling med brivaracetam. Inget av dessa 6 fall av neutropeni var allvarliga, krävde någon speciell behandling eller ledde till utsättande av brivaracetam och ingen hade relaterade infektioner.

Självmordstankar har rapporterats hos 0,3 % (3/1 099) av brivaracetam-patienterna och hos 0,7 % (3/459) av placebo-patienterna. I kliniska korttidsstudier av brivaracetam för epilepsi-patienter fanns det inga fall av självmord eller självmordsförsök. Dock har båda biverkningarna rapporterats i icke-blindade uppföljningsstudier (se avsnitt 4.4).

Reaktioner som tyder på omedelbar (typ I) överkänslighet har rapporterats hos ett litet antal brivaracetam-patienter (9/3022) under klinisk utveckling.

Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil för brivaracetam som observerats hos barn från 1 månads ålder överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna. I de öppna och okontrollerade långtidsstudierna rapporterades självmordstankar hos 4,7 % av pediatriska patienter (bedömt hos pediatriska patienter från 6 år och uppåt, vanligare hos ungdomar), jämfört med 2,4 % av vuxna och beteendestörningar rapporterades hos 24,8 % av pediatriska patienter jämfört med 15,1 % av vuxna. Flertalet biverkningar var lindriga till måttliga i intensitet, var inte allvarliga och ledde inte till utsättning av studieläkemedlet. Ytterligare en biverkning som rapporterades hos barn var psykomotorisk överaktivitet (4,7 %).

Inget specifikt mönster av biverkningar identifierades hos barn från 1 månad till < 4 år jämfört med äldre pediatriska åldersgrupper. Ingen signifikant säkerhetsinformation identifierades som tydde på en ökad förekomst av en viss biverkning i denna åldersgrupp. Eftersom tillgängliga data för barn under 2 års ålder är begränsade är brivaracetam inte indicerat för denna åldersgrupp. Det finns begränsad mängd kliniska data tillgängliga gällande nyfödda barn.

Äldre patienter

Av de 130 äldre patienter som inkluderades i fas 2/3 utvecklingsprogrammet för brivaracetam (varav 44 med epilepsi) var 100 patienter 65-74 år och 30 patienter var 75-84 år. Säkerhetsprofilen hos äldre patienter tycks vara likartad den som observerats hos yngre vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Symtom

Det finns begränsad klinisk erfarenhet från överdosering med brivaracetam hos människa. Sömnighet och yrsel har rapporterats hos en frisk individ som tagit en engångsdos på 1 400 mg brivaracetam. Följande biverkningar har rapporterats vid överdosering av brivaracetam: illamående, vertigo, balansstörning, ångest, trötthet, irritabilitet, aggression, insomni, depression och självmordstankar, efter att läkemedlet godkänts. I allmänhet överensstämde biverkningarna i samband med överdosering av brivaracetam med de kända biverkningarna.

Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med brivaracetam. Behandling av en överdos bör omfatta allmänna understödjande åtgärder. Eftersom mindre än 10 % av brivaracetam utsöndras i urinen, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka utsöndringen av brivaracetam (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX23

Verkningsmekanism

Brivaracetam visar en hög och selektiv affinitet för det synaptiska vesikelproteinet 2A (SV2A), ett transmembranellt glykoprotein som återfinns på presynaptisk nivå i nervceller och endokrina celler. Även om den exakta rollen för detta protein inte är klarlagt har det visats modulera exocytos av neurotransmittorer. Bindningen till SV2A tros vara den primära mekanismen för brivaracetams antikonvulsiva effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av brivaracetam som tilläggsbehandling vid partiella anfall fastställdes i 3 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska multicenterstudier med patienter 16 år och äldre där brivaracetam gavs med en fast dosering. Den dagliga dosen av brivaracetam varierade från 5 till 200 mg/dag i dessa studier. Alla studier hade en 8 veckors referensperiod (baseline) följt av en 12 veckors behandlingsperiod utan upptitrering. 1 558 patienter fick studieläkemedel varav 1 099 erhöll brivaracetam. För att få delta i studierna krävdes att patienterna hade okontrollerade partiella anfall trots behandling med antingen en eller två samtidiga antiepileptika. Patienterna var tvungna att ha haft minst 8 partiella anfall under referensperioden. De primära effektmåtten i fas 3-studierna var den procentuella minskningen av frekvensen partiella anfall jämfört med placebo samt 50 % responsfrekvens som baseras på 50 % minskning av frekvensen partiella anfall från baseline.
De vanligaste använda antiepileptika vid tidpunkten för inklusion i studien var karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramat (13,5 %), fenytoin (10,2 %) och levetiracetam (9,8 %). Medianen av anfallsfrekvens vid baseline för de 3 studierna var 9 anfall per 28 dagar. Patienterna hade en medelduration av epilepsi på cirka 23 år.
Effektmåtten sammanfattas i tabell 2. Totalt sett var brivaracetam effektivt som tilläggsbehandling vid partiella anfall vid doser mellan 50 mg/dag och 200 mg/dag hos patienter som var 16 år och äldre.

Tabell 2: Viktiga effektmått för frekvens av partiella anfall per 28 dagar

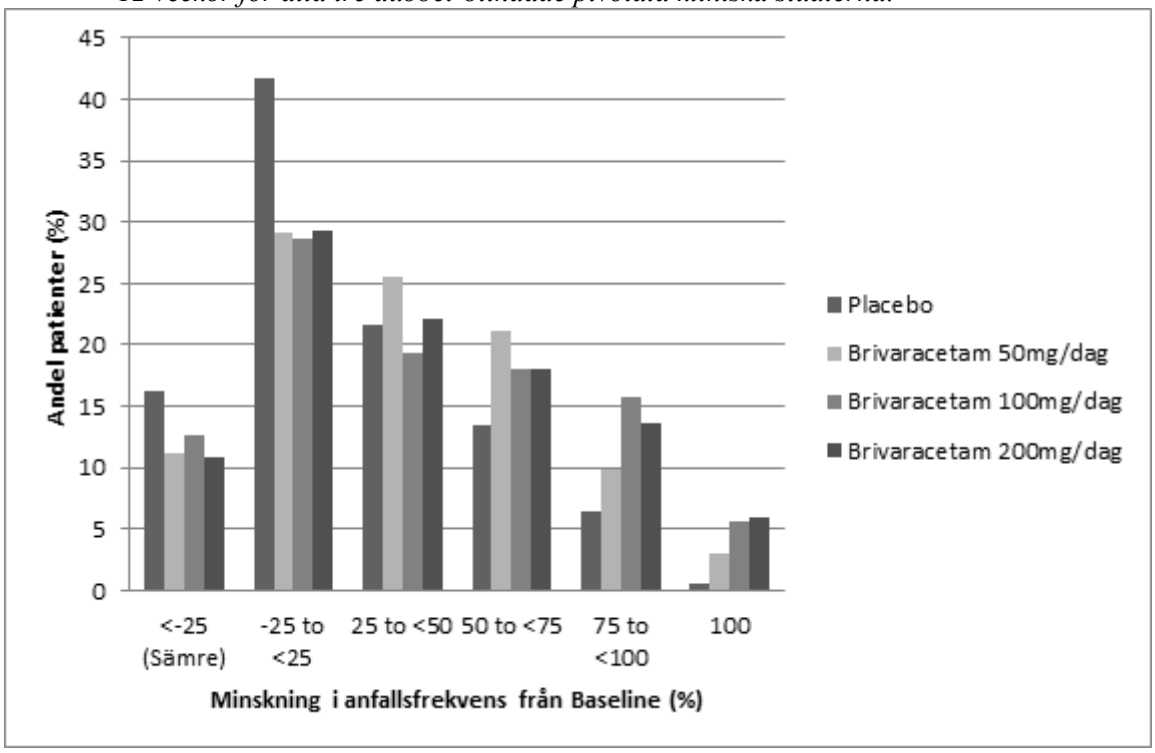
Studie	**Placebo**	**Brivaracetam** * Statistiskt signifikant **(p-värde)**		
		50 mg/dag	**100 mg/dag**	**200 mg/dag**
Studie N01253[1]				
	n= 96	n= 101		
50 % responsfrekvens	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252[1]				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % responsfrekvens	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0[2] (p=0,023)	~
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5[2] (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % responsfrekvens	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserade patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet
~ Dosen studerades inte
* Statistiskt signifikant
[1] Omkring 20 % av patienterna behandlades samtidigt med levetiracetam
[2] Det primära effektmåttet för studie N01252 nådde inte statistisk signifikans baserat på det sekventiella testförfarandet. Dosen 100 mg/dag var nominellt signifikant.

I de kliniska studierna minskade anfallsfrekvensen jämfört med placebo mer med dosen 100 mg/dag än med 50 mg/dag. Bortsett från en dos-beroende ökning i incidens av somnolens och utmattning hade brivaracetam 50 mg/dag och 100 mg/dag en likartad säkerhetsprofil, inklusive CNS-relaterade biverkningar och vid långvarig användning.

Figur 1 visar andelen patienter (patienter med samtidig behandling med leviracetam exkluderade) indelat per kategori med minskad anfallsfrekvens från baseline per 28 dagar för alla tre studierna. Patienter med mer än 25 % ökning av anfallsfrekvens visas till vänster som "sämre". Patienter med en procentuell minskning av frekvens partiella anfall från baseline visas i de 4 kategorierna till höger. Procentandelen patienter med minst 50 % minskning i anfallsfrekvens var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, och 37,8 % för placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag.

Figur 1: Andel patienter per kategori av behandlingssvar för brivaracetam och placebo under 12 veckor för alla tre dubbel-blindade pivotala kliniska studierna.



I en poolad analys av de tre pivotala kliniska studierna observerades inga skillnader i effekt (mätt som 50 % svarsfrekvens) inom dosintervallet 50 mg/dag till 200 mg/dag när brivaracetam kombinerades med inducerande eller icke-inducerande antiepileptika. I de kliniska studierna var 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) och 4,0 % (10/249) av de patienter som fick brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag anfallsfria under den 12 veckor långa behandlingsperioden jämfört med 0,5 % (2/418) som fick placebo.

Förbättring av medianen av den procentuella reduktionen av anfallsfrekvens per 28 dagar har observerats hos patienter med typ IC anfall (sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall) vid baseline som behandlats med brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) och 82,1 % (n=75) av patienterna på brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag jämfört med placebo 33,3 % (n=115)).

Effekten av brivaracetam i monoterapi har inte fastställts. Brivaracetam rekommenderas inte för användning i monoterapi.

<u>Behandling med levetiracetam</u>

I två randomiserade, placebokontrollerade, kliniska fas 3-studier administrerades levetiracetam som samtidigt antiepileptikum till omkring 20 % av patienterna. Även om antalet patienter var begränsat, observerades det ingen förbättring med brivaracetam jämfört med placebo hos patienter som samtidigt behandlades med levetiracetam vilket kan bero på konkurrens vid bindningsstället på SV2A. Inga ytterligare säkerhets- eller tolerabilitetsproblem observerades.

I en tredje studie påvisade en i förväg specificerad analys effekt jämfört mot placebo för 100 mg/dag och 200 mg/dag hos patienter som tidigare exponerats för levetiracetam. Den lägre effekt som observerades för dessa patienter jämfört med levetiracetam-naiva patienter berodde troligen på att ett större antal antiepileptika använts tidigare och en högre anfallsfrekvens vid baseline.

Äldre (65 år och äldre)
De tre pivotala dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna inkluderade 38 äldre patienter mellan 65 och 80 år. Även om data är begränsade, var effekten jämförbar med den hos yngre personer.

Icke-blindade uppföljningsstudier
Baserat på alla studier har 81,7 % av de patienter som fullföljde de randomiserade studierna inkluderats i de långsiktiga icke-blindade uppföljningsstudierna. Från och med inklusion i de randomiserade studierna var 5,3 % av patienterna som exponerades för brivaracetam under 6 månader (n=1 500) anfallsfria jämfört med 4,6 % och 3,7 % för patienter som exponerats under 12 månader (n=1 188) respektive 24 månader (n=847). Då en hög andel av patienterna (26 %) inte fullföljde de icke-blindade studierna på grund av bristande effekt kan dock ett urvalsfel ha inträffat, eftersom patienterna som fullföljde studien svarade bättre än de som avbröt sitt deltagande i förtid. Säkerhetsprofilen för patienter som följdes i icke-blindade uppföljningsstudier upp till 8 år liknade den som observerades i placebokontrollerade korttidsstudier.

Pediatrisk population

Hos barn i åldern 2 år och äldre har partiella anfall en patofysiologi som liknar anfallen hos ungdomar och vuxna. Erfarenhet med epilepsiläkemedel talar för att resultaten av effektstudier gjorda på vuxna kan extrapoleras till barn ner till 2 års ålder under förutsättning att den pediatriska dosanpassningen har tillämpats och säkerhet har uppvisats (se avsnitt 5.2 och 4.8). Doser för patienter från 2 års ålder definierades utifrån viktbaserade dosanpassningar som har skapats för att uppnå liknande plasmakoncentrationer som de som observerades hos vuxna som tog verksamma doser (avsnitt 5.2).

En okontrollerad, öppen långtidsstudie om säkerheten inkluderade barn (från 1 månads ålder till under 16 år) som fortsatte behandlingen efter att ha avslutat den farmakokinetiska studien (se avsnitt 5.2), barn som fortsatte behandlingen efter att ha avslutat den intravenösa (i.v.) säkerhetsstudien och barn som direkt inkluderades i säkerhetsstudien. Barn som inkluderades direkt fick en startdos på 1 mg brivaracetam/kg/dag och beroende på respons och tolerans ökades dosen upp till 5 mg/kg/dag genom en fördubbling av dosen med en veckas mellanrum. Inget barn fick en dos som var större än 200 mg/dag. För barn som vägde 50 kg eller mer var startdosen 50 mg brivaracetam/dag och beroende på respons och tolerans ökades dosen upp till max 200 mg/dag genom en ökning med 50 mg/dag en gång i veckan.

I de sammanslagna öppna säkerhets- och farmakokinetiska studierna med tilläggsbehandling har 186 barn med partiella anfall i åldersintervallet från 1 månad till < 16 år fått brivaracetam, av vilka 149 barn har behandlats i ≥ 3 månader, 138 barn i ≥ 6 månader, 123 barn i ≥ 12 månader, 107 barn i ≥ 24 månader och 90 barn i ≥ 36 månader.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för brivaracetam för en eller flera subgrupper av den pediatriska populationen med epilepsi med partiella anfall (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Brivaracetam filmdragerade tabletter, oral lösning och lösning för intravenös injektion visar samma AUC, medan den maximala plasmakoncentrationen är något högre efter intravenös administrering. Brivaracetam uppvisar linjär och tidsoberoende farmakokinetik med låg intra- och inter-individuell variabilitet och har egenskaper som fullständig absorption, mycket låg proteinbindning, renal utsöndring efter omfattande metabolism, och farmakologiskt inaktiva metaboliter.

Absorption

Brivaracetam absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering och den absoluta biotillgängligheten är cirka 100 %. Median t_{max} för tabletter som tagits utan mat är 1 timme (t_{max} intervallet är 0,25 till 3 timmar).
Samtidigt intag av en fettrik måltid bromsade absorptionsgraden (median t_{max} = 3 timmar) och minskade den maximala plasmakoncentrationen (37 % lägre) av brivaracetam, medan absorptionsgraden förblev oförändrad.

Distribution

Brivaracetam är svagt bunden (≤20 %) till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är 0,5 l/kg, ett värde som ligger nära det för det totala kroppsvattnet.
På grund av dess lipofilicitet (Log P) har brivaracetam hög cellmembranpermeabilitet.

Metabolism

Brivaracetam metaboliseras primärt genom hydrolys av amidgruppen för att bilda motsvarande karboxylsyra (cirka 60 % metabolism) och i andra hand genom hydroxylering på propyl-sidokedjan (cirka 30 % eliminering). Hydrolysen av amidgruppen som leder till karboxylsyremetaboliten (34 % av dosen i urin) stöds av hepatisk och extrahepatisk amidas. *In vitro* är hydroxylering av brivaracetam primärt medierad av CYP2C19. Båda metaboliterna metaboliseras ytterligare och bildar en gemensam hydroxylerad syra, som huvudsakligen bildas genom hydroxylering av propyl-sidokedjan på karboxylsyrametaboliten (huvudsakligen av CYP2C9). Hos människor som har ineffektiva mutationer av CYP2C19 är produktionen *in vivo* av hydroxmetaboliten 10-faldigt minskad medan brivaracetam själv ökar med 22 % eller 42 % hos individer med en eller båda allelerna muterade. De tre metaboliterna är inte farmakologiskt aktiva.

Eliminering

Brivaracetam elimineras främst genom metabolism och utsöndring i urinen. Mer än 95 % av dosen, inklusive metaboliter, utsöndras i urinen inom 72 timmar efter intag. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i feces och mindre än 10 % av brivaracetam utsöndras oförändrat i urinen. Den terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) är ca 9 timmar. Total plasmaclearance hos patienter uppskattades till 3,6 l/timme.

Linjäritet

Farmakokinetiken är dosproportionell från 10 till åtminstone 600 mg.

Läkemedelsinteraktioner

Brivaracetam elimineras via flera olika vägar, inklusive renal utsöndring, icke-CYP-medierad hydrolys och CYP-medierade oxidationer. *In vitro* är brivaracetam inte ett substrat för humant P-glykoprotein (P-gp), MRP (Multidrug Resistance Proteins) 1 och 2, och sannolikt inte organisk anjonisk transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) och OATP1B3.
In vitro-analyser visade att brivaracetams disposition inte bör påverkas signifikant av CYP-hämmare (t ex CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4).

In vitro var brivaracetam inte någon hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transportörerna P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OCT1 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* inducerade brivaracetam inte CYP1A2.

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)
I en studie på äldre patienter (65 till 79 år, med kreatininclearance 53-98 ml/min/1,73 m²) som fick brivaracetam 400 mg/dag två gånger dagligen var halveringstiden för brivaracetam i plasma 7,9 timmar och 9,3 timmar i grupperna 65 till 75 år respektive >75 år. Steady-state plasmaclearance för brivaracetam (0,76 ml/min/kg) liknar den hos unga friska män (0,83 ml/min/kg) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion
En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² och inte dialyskrävande) visade att plasma AUC för brivaracetam var måttligt förhöjd (+ 21 %) jämfört med friska kontroller, medan AUC av syra-, hydroxi- och hydroxisyra-metaboliterna ökade 3-, 4-,

respektive 21-faldigt. Renal utsöndring av dessa icke aktiva metaboliter minskade 10-faldigt. Hydroxisyrametaboliten visade sig inte ha några säkerhetsproblem i icke-kliniska studier. Brivaracetam har inte studerats hos patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
En farmakokinetisk studie på patienter med levercirros (Child-Pugh klass A, B och C) visade liknande ökningar i exponering för brivaracetam oavsett sjukdomens svårighetsgrad (50 %, 57 % respektive 59 %), i förhållande till matchade friska kontroller (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt
En 40 %-ig minskning av steady-state plasmakoncentrationen har beräknats över ett kroppsviktsintervall från 46 kg till 115 kg. Detta anses dock inte vara en kliniskt relevant skillnad.

Kön
Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för brivaracetam beroende på kön.

Etnicitet
Farmakokinetiken för brivaracetam påverkades inte nämnvärt av etnisk härkomst (kaukasisk, asiatisk) i en populationsfarmakokinetisk modellering från epilepsipatienter. Antalet patienter med annan etnisk bakgrund var begränsad.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

EC50 (brivaracetam plasmakoncentration motsvarande 50 % av den maximala effekten) uppskattades till 0,57 mg/l. Denna plasmakoncentration är strax över medianexponering som erhålls efter brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Ytterligare sänkning av anfallsfrekvensen erhålls genom att öka dosen till 100 mg/dag och når en platå vid 200 mg/dag.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie med en 3-veckors utvärderingsperiod och en fast upptitrering i 3 steg en gång i veckan med användning av brivaracetam oral lösning utvärderades 99 försökspersoner i åldrarna 1 månad till < 16 år. Brivaracetam gavs med veckovisa dosökningar om ungefär 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag och 4 mg/kg/dag. Alla doser anpassades efter kroppsvikt och överskred inte en maximal dos på 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag. Vid slutet av utvärderingsperioden kan försökspersonerna ha varit lämpliga att delta i en långtidsuppföljningsstudie och fortsätta med den senaste dosen de fick (se avsnitt 4.8). Plasmakoncentrationerna visade sig vara dosproportionella i alla åldersgrupper. Populationsfarmakokinetisk modellering utfördes baserat på sparsamma plasmakoncentrationsdata som samlades in under den 3 veckor långa farmakokinetiska studien och den pågående långtidsuppföljningsstudien. 232 pediatriska patienter i åldern 2 månader till 17 år med epilepsi togs med i analysen. Analysen visade att doser på 5,0 mg/kg (kroppsvikt 10–20 kg) och 4,0 mg/kg (kroppsvikt 20–50 kg) gav samma genomsnittliga steady-state-plasmakoncentration som hos vuxna som fick 200 mg/dag. Uppskattad plasmaclearance var 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h och 3,19 l/h hos barn som vägde 10 kg, 20 kg, 30 kg respektive 50 kg. Som jämförelse uppskattades plasmaclearance till 3,58 l/h hos vuxna patienter (70 kg kroppsvikt). För närvarande finns inga kliniska data för nyfödda.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I säkerhetsfarmakologiska studier var de dominerande effekterna CNS-relaterade (främst övergående CNS depression och minskad spontan rörelseaktivitet) och sågs vid multiplar (mer än 50 gånger) av den farmakologiskt aktiva dosen 2 mg/kg brivaracetam. Inlärning och minnesfunktion påverkades inte.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier, men som observerats i toxikologiska studier med upprepade doser hos hund vid en exponeringsnivå nära klinisk plasma-AUC, var leverförändringar (främst porfyri). Emellertid tyder toxikologiska data gällande brivaracetam och en strukturellt besläktad förening på att de leverförändringar som observerats hos hund uppkommit genom

mekanismer som inte är relevanta för människor. Inga negativa leverförändringar sågs hos råtta och apa efter kronisk administrering av brivaracetam vid 5 och 42 gånger den kliniska AUC-exponeringen. Hos apa sågs tecken på CNS-påverkan (prostration, förlust av balans, klumpiga rörelser) vid 64 gånger den kliniska C_{max}. Dessa effekter var mindre uppenbara över tid.

Genotoxicitetsstudier har inte visat någon mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogenicitetsstudier indikerade inte någon onkogen potential hos råtta, medan en ökad incidens av hepatocellulära tumörer hos hanmöss anses vara resultatet av en icke-genotoxisk verkningsmekanism kopplad till en fenobarbiton-liknande induktion av leverenzym, vilket är ett känt fenomen specifikt för gnagare.

Brivaracetam påverkade inte manlig eller kvinnlig fertilitet och har inte visat någon teratogen potential i varken råtta eller kanin. Embryotoxicitet observerades hos kaniner vid en för modern toxisk dos av brivaracetam med en exponeringsnivå 8 gånger större än den kliniska AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad dos. Hos råtta passerar brivaracetam lätt placenta och utsöndras i mjölk hos digivande råttor med koncentrationer i mjölk motsvarande moderns plasmanivåer.

Brivaracetam visade inte någon beroendepotential hos råttor.

Studier av juvenila djur

Hos unga råttor inducerade brivaracetam vid exponeringsnivåer 6 till 15 gånger den kliniska AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad dos utvecklingsrelaterade negativa effekter (dvs dödlighet, kliniska symtom, minskad kroppsvikt och lägre hjärnvikt). Det fanns inga negativa effekter på CNS-funktion, neuropatologisk undersökning och histopatologisk undersökning av hjärnan. Hos unga hundar liknade förändringarna som brivaracetam inducerade vid exponering 6 gånger den kliniska AUC dem som observerats hos vuxna djur. Det observerades inga negativa effekter i någon av standardmätpunkterna för utveckling och mognad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Betadex
Laktos, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol (3350)
Talk

Briviact 25 mg filmdragerade tabletter
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Järnoxid gul (E172)
Järnoxid svart (E172)

Briviact 50 mg filmdragerade tabletter
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Järnoxid gul (E172)
Järnoxid röd (E172)

Briviact 75 mg filmdragerade tabletter
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Järnoxid gul (E172)
Järnoxid röd (E172)
Järnoxid svart (E172)

Briviact 100 mg filmdragerade tabletter
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Järnoxid gul (E172)
Järnoxid svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter
- Förpackningar med 14, 56 och 168 (multipelförpackning innehållande 3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE – aluminium blister.
- Förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE - Aluminium blister.

Briviact 25 mg filmdragerade tabletter
- Förpackningar med 14, 56 och 168 (multipelförpackning innehållande 3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE – aluminium blister.
- Förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE - Aluminium blister.

Briviact 50 mg filmdragerade tabletter
- Förpackningar med 14, 56 och 168 (multipelförpackning innehållande 3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE – aluminium blister.
- Förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE - Aluminium blister.

Briviact 75 mg filmdragerade tabletter

- Förpackningar med 14, 56 och 168 (multipelförpackning innehållande 3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE – aluminium blister.
- Förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE - Aluminium blister.

Briviact 100 mg filmdragerade tabletter

- Förpackningar med 14, 56 och 168 (multipelförpackning innehållande 3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE – aluminium blister.
- Förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PCTFE - Aluminium blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 9 oktober 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 10 mg brivaracetam.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje ml oral lösning innehåller 168 mg sorbitol (E420), 1 mg metylparahydroxibensoat (E218) och högst 5,5 mg propylenglykol (E1520).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.
Svagt viskös, klar, färglös till gulaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Briviact är indicerat som tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder med epilepsi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Läkaren ska ordinera den lämpligaste läkemedelsformen och styrkan efter vikt och dos. Föräldrar och vårdgivare rekommenderas att ge Briviact oral lösning med måttet (10 ml eller 5 ml oral doseringsspruta) som finns i kartongen.

Den rekommenderade doseringen för vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder sammanfattas i följande tabell. Dosen ska fördelas i två lika stora doser som administreras med cirka 12 timmars mellanrum.

Rekommenderad startdos	**Rekommenderad underhållsdos**	**Terapeutiskt dosintervall***
Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna		
50 mg/dag (eller 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50–200 mg/dag
Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg		
1 mg/kg/dag (upp till 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1–4 mg/kg/dag
Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg		
1 mg/kg/dag (upp till 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1–5 mg/kg/dag

* Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom detta effektiva dosintervall.
** Grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll.

Vuxna
Den rekommenderade startdosen är antingen 50 mg/dag eller 100 mg/dag baserat på läkarens bedömning av behovet av anfallsreduktion kontra möjliga biverkningar. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen justeras i det effektiva dosintervallet 50 mg/dag till 200 mg/dag.

Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer
Den rekommenderade startdosen är 50 mg/dag. Brivaracetam kan också inledas med 100 mg/dag grundat på läkarens bedömning av behov av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 100 mg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 50 mg/dag och 200 mg/dag.

Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan också inledas med doser upp till 2 mg/kg/dag grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 2 mg/kg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 1 mg/kg/dag och 4 mg/kg/dag.

Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan också inledas med doser upp till 2,5 mg/kg/dag grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 2,5 mg/kg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 1 mg/kg/dag och 5 mg/kg/dag.

Dosen för varje intag ska beräknas med hjälp av följande formel:

Volym per administration (ml) = [vikt (kg) x daglig dos (mg/kg/dag)] x 0,05

Briviact oral lösning tillhandahålls med:
- en spruta på 5 ml (blåa graderingsmärken) med gradering i steg om 0,1 ml (varje steg om 0,1 ml motsvarar 1 mg brivaracetam). Ytterligare gradering vid 0,25 ml och 0,75 ml som börjar vid 0,25 ml och fortsätter upp till 5 ml visas.
- en spruta på 10 ml (svarta graderingsmärken) med gradering i steg om 0,25 ml (varje steg om 0,25 ml motsvarar 2,5 mg brivaracetam).

Läkaren ska instruera patienten om vilken spruta som är lämplig att användas.

Om den beräknade dosen per intag är 5 mg (0,5 ml) eller mer och upp till 50 mg (5 ml) ska den orala doseringssprutan på 5 ml användas.
Om den beräknade dosen per intag är mer än 50 mg (5 ml) ska den större orala doseringssprutan på 10 ml användas.
Den beräknade dosen ska avrundas till närmaste gradering. Om den beräknade dosen ligger mitt emellan två graderingar, ska den större graderingen användas.

I tabellen nedan finns exempel på volymer av oral lösning per intag beroende på ordinerad dos och kroppsvikt. Den exakta volymen av oral lösning ska beräknas utifrån barnets exakta kroppsvikt. Observera att doseringen är begränsad till de graderingar som finns på sprutorna. För en patient som till exempel behöver en dos på 2,15 ml måste den administrerade volymen avrundas uppåt till 2,2 ml eftersom sprutan på 5 ml endast kan ge 2,1 ml eller 2,2 ml. På samma sätt måste en volym på 1,13 ml avrundas nedåt till en tillförd volym på 1,1 ml.

	Volymer av oral lösning som ska tas per administreringstillfälle för ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna			
Ordinerad dos	*För en dos på 50 mg/dag* **25 mg/intag**	*För en dos på 100 mg/dag* **50 mg/intag**	*För en dos på 150 mg/dag* **75 mg/intag**	*För en dos på 200 mg/dag* **100 mg/intag**
Rekommenderad spruta	**5 ml**		**10 ml**	
Vikt	**Administrerad volym**		**Administrerad volym**	
50 kg eller mer	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

	Volymer av oral lösning som ska tas per administreringstillfälle för ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg			
Ordinerad dos	*För en dos på 1 mg/kg/dag* **0,05 ml/kg/intag** (motsvarar 0,5 mg/kg/intag)	*För en dos på 2 mg/kg/dag* **0,1 ml/kg/intag** (motsvarar 1 mg/kg/intag)	*För en dos på 3 mg/kg/dag* **0,15 ml/kg/intag** (motsvarar 1,5 mg/kg/intag)	*För en dos på 4 mg/kg/dag* **0,2 ml/kg/intag** (motsvarar 2 mg/kg/intag)
Rekommenderad spruta	**5 ml**		**5 ml eller 10 ml***	
Vikt	**Administrerad volym**		**Administrerad volym**	
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)
* För volymer över 5 ml och upp till 10 ml ska patienten instrueras att använda den orala doseringssprutan på 10 ml.				

	Volymer av oral lösning som ska tas per administreringstillfälle för barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg				
Ordinerad dos	*För en dos på 1 mg/kg/dag* **0,05 ml/kg/ intag** (motsvarar 0,5 mg/kg/ intag)	*För en dos på 2,5 mg/kg/dag* **0,125 ml/kg/ intag** (motsvarar 1,25 mg/kg/ intag)	*För en dos på 3 mg/kg/dag* **0,15 ml/kg/ intag** (motsvarar 1,5 mg/kg/ intag)	*För en dos på 4 mg/kg/dag* **0,2 ml/kg/ intag** (motsvarar 2 mg/kg/ intag)	*För en dos på 5 mg/kg/dag* **0,25 ml/kg/ intag** (motsvarar 2,5 mg/kg/ intag)
Rekommenderad spruta: 5 ml					
Vikt	**Administrerad volym**				
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)

Missade doser
Om patienter missat en eller flera doser, rekommenderas det att de tar en enstaka dos så snart de kommer ihåg och tar följande dos vid den vanliga tiden morgon eller kväll. På detta sätt kan det undvikas att plasmakoncentrationen av brivaracetam faller under den effektiva nivån och förhindra att anfall uppstår.

Utsättning
För patienter från 16 års ålder, om brivaracetam måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas gradvis med 50 mg/dag på veckobasis.
För patienter under 16 år, om brivaracetam måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas med maximalt halva dosen varje vecka tills en dos på 1 mg/kg/dag (för patienter med en kroppsvikt på mindre än 50 kg) eller 50 mg/dag (för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer) uppnås.
Efter en veckas behandling med 50 mg/dag, rekommenderas en veckas avslutande behandling med dosen 20 mg/dag.

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).
Klinisk erfarenhet av patienter ≥ 65 år är begränsad.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). På grund av brist på kliniska data rekommenderas inte brivaracetam till patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys.
Grundat på data för vuxna är ingen dosjustering nödvändig för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion. Inga kliniska data finns tillgängliga för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Brivaracetamexponeringen var förhöjd hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom.
Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas följande justerade doser, administrerade i 2 delade doser med cirka 12 timmars mellanrum, för alla stadier av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2). Inga kliniska data finns tillgängliga för pediatriska patienter med nedsatt leverfunktion.

Ålder och kroppsvikt	Rekommenderad startdos	Rekommenderad maximal daglig dos
Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna	50 mg/dag	150 mg/dag
Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

Pediatriska patienter som är yngre än 2 år
Effekt för brivaracetam för pediatriska patienter som är yngre än 2 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Brivaracetam oral lösning kan spädas i vatten eller juice innan den sväljs och kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). En ventrikelsond eller en gastrostomisond kan användas vid administrering av brivaracetam oral lösning.

Briviact oral lösning levereras med orala doseringssprutor på 5 ml och 10 ml med anslutningspropp.

Bruksanvisning finns i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika, inklusive brivaracetam, på flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte att det kan finnas en ökad risk med brivaracetam.
Patienter bör övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Se även avsnitt 4.8, pediatrisk population.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade kliniska data om användningen av brivaracetam hos patienter med existerande nedsatt leverfunktion. Dosjusteringar rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med brivaracetam. Patienter ska i samband med förskrivning informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska brivaracetam sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas.

Hjälpämnen

Natriuminnehåll
Brivaracetam oral lösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Fruktosintolerans
Detta läkemedel innehåller 168 mg sorbitol (E420) per ml. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Hjälpämnen som kan orsaka intolerans
Den orala lösningen innehåller metylparahydroxibensoat (E218), vilket kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).
Brivaracetam oral lösning innehåller propylenglykol (E1520).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig behandling med levetiracetam
Även om antalet försökspersoner var begränsat, observerades det ingen fördel av brivaracetam jämfört med placebo hos patienter som samtidigt behandlades med levetiracetam i de kliniska studierna. Ingen ytterligare problematik gällande säkerhet eller tolerabilitet observerades (se avsnitt 5.1).

Interaktion med alkohol
I en farmakokinetisk och farmakodynamisk interaktionsstudie med engångsdos av 200 mg brivaracetam och kontinuerlig infusion av etanol 0,6 g/l hos friska försökspersoner, observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Dock fördubblade brivaracetam effekten av alkohol beträffande psykomotorisk funktion, uppmärksamhet och minne. Intag av brivaracetam tillsammans med alkohol rekommenderas inte.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos brivaracetam
In vitro-data tyder på att brivaracetam har en låg interaktionspotential. Den huvudsakliga dispositionsvägen för brivaracetam är genom icke CYP-beroende hydrolys. En andra dispositionsväg involverar hydroxylering som medieras av CYP2C19 (se avsnitt 5.2).

Plasmakoncentrationen av brivaracetam kan öka vid samtidig administrering med starka hämmare av CYP2C19 (t ex flukonazol, fluvoxamin), men risken för en kliniskt relevant CYP2C19-medierad interaktion anses vara låg. Det finns begränsade kliniska data som antyder att samtidig administrering av cannabidiol kan öka plasmaexponeringen av brivaracetam, möjligen genom hämning av CYP2C19, men den kliniska relevansen är oviss.

Rifampicin
Hos friska försökspersoner, minskade samtidig administrering med den starka enzyminduceraren rifampicin (600 mg/dag i 5 dagar) ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) av brivaracetam med 45 %. Förskrivare bör överväga att justera dosen av brivaracetam för patienter som börjar eller slutar behandling med rifampicin.

Starka enzyminducerande antiepileptika
Plasmakoncentrationen av brivaracetam minskar vid samtidig administrering med starka enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) men ingen dosjustering krävs (se tabell 1).

Övriga enzyminducerare
Övriga starka enzyminducerare (såsom Johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan också minska den systemiska exponeringen för brivaracetam. Initiering eller utsättning av Johannesört bör därför göras med försiktighet.

Effekter av brivaracetam på andra läkemedel
Administrering av 50 eller 150 mg brivaracetam per dag påverkade inte AUC för midazolam (metaboliseras av CYP3A4). Risken för kliniskt relevanta CYP3A4-interaktioner anses vara låg.

In vitro-studier har visat att brivaracetam uppvisar liten eller ingen inhibering av CYP450-isoformer med undantag av CYP2C19. Brivaracetam kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 (t ex lanzoprazol, omeprazol, diazepam). I *in vitro*-studier inducerade brivaracetam inte CYP1A1/2 men inducerade CYP3A4 och CYP2B6. Ingen induktion av CYP3A4 kunde ses *in vivo* (se midazolam ovan). Induktion av CYP2B6 har inte undersökts *in vivo* och brivaracetam kan minska plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2B6 (t ex efavirenz). I interaktionsstudier *in vitro* som genomfördes för att fastställa eventuella hämmande effekter på transportörer drogs slutsatsen att det inte föreligger några kliniskt relevanta effekter, med undantag för OAT3. *In vitro* hämmar brivaracetam OAT3 med en halv maximal inhibitorisk koncentration som är 42 gånger högre än C_{max} vid den högsta kliniska dosen. Brivaracetam i dosen 200 mg/dag kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som transporteras av OAT3.

Antiepileptika

Potentiella interaktioner mellan brivaracetam (50 mg/dag till 200 mg/dag) och andra antiepileptika undersöktes i en sammanslagen analys av plasmakoncentrationer från alla fas 2-3 studier, i en populationsfarmakokinetisk analys av placebokontrollerade fas 2-3 kliniska studier och i dedikerade interaktionsstudier (för följande antiepeleptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och topiramat). Effekten av interaktioner på plasmakoncentrationen sammanfattas i tabell 1 (ökning visas som "↑" och minskning som "↓", arean under kurvan för plasmakoncentration över tid som "AUC", maximal observerad koncentration som "C_{max}").

Tabell 1: Farmakokinetiska interaktioner mellan brivaracetam och andra antiepileptika

Antiepileptika som administrerades samtidigt	**Antiepileptikas påverkan på plasmakoncentrationen av brivaracetam**	**Brivaracetams påverkan på plasmakoncentrationen av antiepileptika**
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Karbamazepin - Ingen Karbamazepin - epoxid ↑ (se nedan). Ingen dosjustering krävs
Klobazam	Data saknas	Ingen
Klonazepam	Data saknas	Ingen
Lacosamid	Data saknas	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Oxcarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroxyderivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Ingen
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Ingen [a] AUC 20% ↑ [a] C_{max} 20% ↑
Pregabalin	Data saknas	Ingen
Topiramat	Ingen	Ingen
Valproatsyra	Ingen	Ingen
Zonisamid	Data saknas	Ingen

[a] baserat på en studie som inbegriper administrering av en supraterapeutisk dos av brivaracetam om 400 mg/dag

Karbamazepin
Brivaracetam är en måttlig reversibel hämmare av epoxidhydrolas vilket resulterar i en ökad koncentration av karbamazepinepoxid, en aktiv metabolit av karbamazepin. I kontrollerade kliniska studier ökade plasmakoncentrationen av karbamazepinepoxid med i genomsnitt 37 %, 62 % och 98 % med liten variabilitet vid brivaracetamdoser på respektive 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag. Inga säkerhetsrisker observerades. Det observerades ingen additiv effekt av brivaracetam och valproat på AUC för karbamazepinepoxid.

Orala preventivmedel

Samtidig administrering av brivaracetam (100 mg/dag) med ett oralt preventivmedel innehållande etinylestradiol (0,03 mg) och levonorgestrel (0,15 mg) påverkade inte farmakokinetiken hos någon av substanserna. När 400 mg/dag brivaracetam (två gånger den rekommenderade maximala dygnsdosen) gavs samtidigt med ett oralt preventivmedel innehållande etinylestradiol (0,03 mg) och levonorgestrel (0,15 mg) observerades en minskning av AUC för östrogen och gestagen med respektive 27 % och 23 %, utan att hämningen av ägglossningen påverkades. Det var i allmänhet ingen förändring i koncentrationstidsprofilerna av de endogena markörerna estradiol, progesteron, luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och sexualhormonbindande globulin (SHBG).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Läkare bör diskutera familjeplanering och preventivmedel med kvinnor i fertil ålder som tar brivaracetam (se Graviditet).
Om en kvinna bestämmer sig för att bli gravid ska användningen av brivaracetam noggrant omprövas.

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet
För alla antiepileptika, har det visat sig att hos barn till kvinnor som behandlats mot epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % i den allmänna befolkningen. I den behandlade populationen har en ökning av missbildningar vid polyterapi noterats. I vilken utsträckning behandlingen och/eller den underliggande sjukdomen orsakar detta har dock inte klarlagts. Utsättning av behandling med anitepileptika kan leda till försämring av sjukdomen, vilket kan vara skadligt för modern och fostret.

Risker relaterade till brivaracetam
Det finns en begränsad mängd data från användning av brivaracetam hos gravida kvinnor. Det finns inga uppgifter om passage över placenta hos människa men det har visats att brivaracetam lätt passerar placenta hos råttor (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Djurstudier har inte visat någon teratogen potential hos brivaracetam (se avsnitt 5.3).

I kliniska studier har brivaracetam, vid användning som tilläggsbehandling till karbamazepin, inducerat en dosrelaterad ökning i koncentrationen av karbamazepins aktiva metabolit, karbamazepinepoxid (se avsnitt 4.5). Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra den kliniska betydelsen av denna effekt under graviditet.

Som en försiktighetsåtgärd bör brivaracetam inte användas under graviditet såvida det inte är kliniskt nödvändigt (dvs om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

Amning

Brivaracetam utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om antingen amningen eller behandling med brivaracetam ska avbrytas, med hänsyn tagen till nyttan av läkemedlet för modern. Vid samtidig

administrering av brivaracetam och karbamazepin, kan mängden karbamazepinepoxid som utsöndras i bröstmjölken öka. Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra den kliniska betydelsen.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av brivaracetam på fertilitet finns tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt av brivaracetam på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Brivaracetam har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av eventuella skillnader i individuell känslighet kan vissa patienter uppleva sömnighet, yrsel och andra symtom relaterade till centrala nervsystemet (CNS). Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda andra potentiellt farliga maskiner tills de känner till hur brivaracetam påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (>10 %) vid behandling med brivaracetam var: somnolens (14,3 %) och yrsel (11,0 %). De var vanligtvis milda till måttliga i intensitet. Sömnighet och trötthet rapporterades med en högre incidens vid ökande dos.

Frekvensen av terapiavbrott på grund av biverkningar var 3,5 %, 3,4 % och 4,0 % för patienter som randomiserats till brivaracetam vid doser om 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag och 1,7 % för patienter som randomiserats till placebo. De biverkningar som oftast resulterade i avbrott i behandlingen med brivaracetam var yrsel (0,8 %) och kramper (0,8 %).

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierats genom granskning av säkerhetsdatabasen för tre placebokontrollerade studier med fast dos av brivaracetam hos patienter ≥ 16 år och från erfarenhet efter godkännande för försäljning, efter organsystem och frekvens.
Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organklass	**Frekvens**	**Biverkningar**
Infektioner och infestationer	Vanliga	Influensa
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet typ I
Ämnesomsättning och nutritionsstörningar	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Depression, ångest, insomni, irritabilitet
	Mindre vanliga	Självmordstankar, psykotiska störningar, aggression, agitation
Störningar i nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, somnolens
	Vanliga	Kramp, svindel
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Infektioner i de övre luftvägarna, hosta
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar, förstoppning

MedDRA organklass	Frekvens	Biverkningar
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom[1]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning

[1] Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni har rapporterats hos 0,5 % (6/1 099) av brivaracetam-patienterna och hos 0 % (0/459) av placebo-patienterna. Fyra av dessa patienter hade minskat neutrofilantal vid baseline, och fick ytterligare minskning av neutrofila granulocyter efter påbörjad behandling med brivaracetam. Inget av dessa 6 fall av neutropeni var allvarliga, krävde någon speciell behandling eller ledde till utsättande av brivaracetam och ingen hade relaterade infektioner.

Självmordstankar har rapporterats hos 0,3 % (3/1 099) av brivaracetam-patienterna och hos 0,7 % (3/459) av placebo-patienterna. I kliniska korttidsstudier av brivaracetam för epilepsi-patienter fanns det inga fall av självmord eller självmordsförsök. Dock har båda biverkningarna rapporterats i icke-blindade uppföljningsstudier (se avsnitt 4.4).

Reaktioner som tyder på omedelbar (typ I) överkänslighet har rapporterats hos ett litet antal brivaracetam-patienter (9/3022) under klinisk utveckling.

Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil för brivaracetam som observerats hos barn från 1 månads ålder överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna. I de öppna och okontrollerade långtidsstudierna rapporterades självmordstankar hos 4,7 % av pediatriska patienter (bedömt hos pediatriska patienter från 6 år och uppåt, vanligare hos ungdomar), jämfört med 2,4 % av vuxna och beteendestörningar rapporterades hos 24,8 % av pediatriska patienter jämfört med 15,1 % av vuxna. Flertalet biverkningar var lindriga till måttliga i intensitet, var inte allvarliga och ledde inte till utsättning av studieläkemedlet. Ytterligare en biverkning som rapporterades hos barn var psykomotorisk överaktivitet (4,7 %).

Inget specifikt mönster av biverkningar identifierades hos barn från 1 månad till < 4 år jämfört med äldre pediatriska åldersgrupper. Ingen signifikant säkerhetsinformation identifierades som tydde på en ökad förekomst av en viss biverkning i denna åldersgrupp. Eftersom tillgängliga data för barn under 2 år är begränsade är brivaracetam inte indicerat för denna åldersgrupp. Det finns begränsad mängd kliniska data tillgängliga gällande nyfödda barn.

Äldre patienter

Av de 130 äldre patienter som inkluderades i fas 2/3 utvecklingsprogrammet för brivaracetam (varav 44 med epilepsi) var 100 patienter 65-74 år och 30 patienter var 75-84 år. Säkerhetsprofilen hos äldre patienter tycks vara likartad den som observerats hos yngre vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Symtom

Det finns begränsad klinisk erfarenhet från överdosering med brivaracetam hos människa. Sömnighet och yrsel har rapporterats hos en frisk individ som tagit en engångsdos på 1 400 mg brivaracetam. Följande biverkningar har rapporterats vid överdosering av brivaracetam: illamående, vertigo, balansstörning, ångest, trötthet, irritabilitet, aggression, insomni, depression och självmordstankar, efter att läkemedlet godkänts. I allmänhet överensstämde biverkningarna i samband med överdosering av brivaracetam med de kända biverkningarna.

Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med brivaracetam. Behandling av en överdos bör omfatta allmänna understödjande åtgärder. Eftersom mindre än 10 % av brivaracetam utsöndras i urinen, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka utsöndringen av brivaracetam (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX23

Verkningsmekanism

Brivaracetam visar en hög och selektiv affinitet för det synaptiska vesikelproteinet 2A (SV2A), ett transmembranellt glykoprotein som återfinns på presynaptisk nivå i nervceller och endokrina celler. Även om den exakta rollen för detta protein inte är klarlagt har det visats modulera exocytos av neurotransmittorer. Bindningen till SV2A tros vara den primära mekanismen för brivaracetams antikonvulsiva effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av brivaracetam som tilläggsbehandling vid partiella anfall fastställdes i 3 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska multicenter studier med patienter 16 år och äldre där brivaracetam gavs med en fast dosering. Den dagliga dosen av brivaracetam varierade från 5 till 200 mg/dag i dessa studier. Alla studier hade en 8 veckors referensperiod (baseline) följt av en 12-veckors behandlingsperiod utan upptitrering. 1 558 patienter fick studieläkemedel varav 1 099 erhöll brivaracetam. För att få delta i studierna krävdes att patienterna hade okontrollerade partiella anfall trots behandling med antingen en eller två samtidiga antiepileptika. Patienterna var tvungna att ha haft minst 8 partiella anfall under referensperioden. De primära effektmåtten i fas 3-studierna var den procentuella minskningen av frekvensen partiella anfall jämfört med placebo samt 50 % responsfrekvens som baseras på 50 % minskning av frekvensen partiella anfall från baseline.
De vanligaste använda antiepileptika vid tidpunkten för inklusion i studien var karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramat (13,5 %), fenytoin (10,2 %) och levetiracetam (9,8 %). Medianen av anfallsfrekvens vid baseline för de 3 studierna var 9 anfall per 28 dagar. Patienterna hade en medelduration av epilepsi på cirka 23 år.
Effektmåtten sammanfattas i tabell 2. Totalt sett var brivaracetam effektivt som tilläggsbehandling vid partiella anfall vid doser mellan 50 mg/dag och 200 mg/dag hos patienter som var 16 år och äldre.

Tabell 2: Viktiga effektmått för frekvens av partiella anfall per 28 dagar

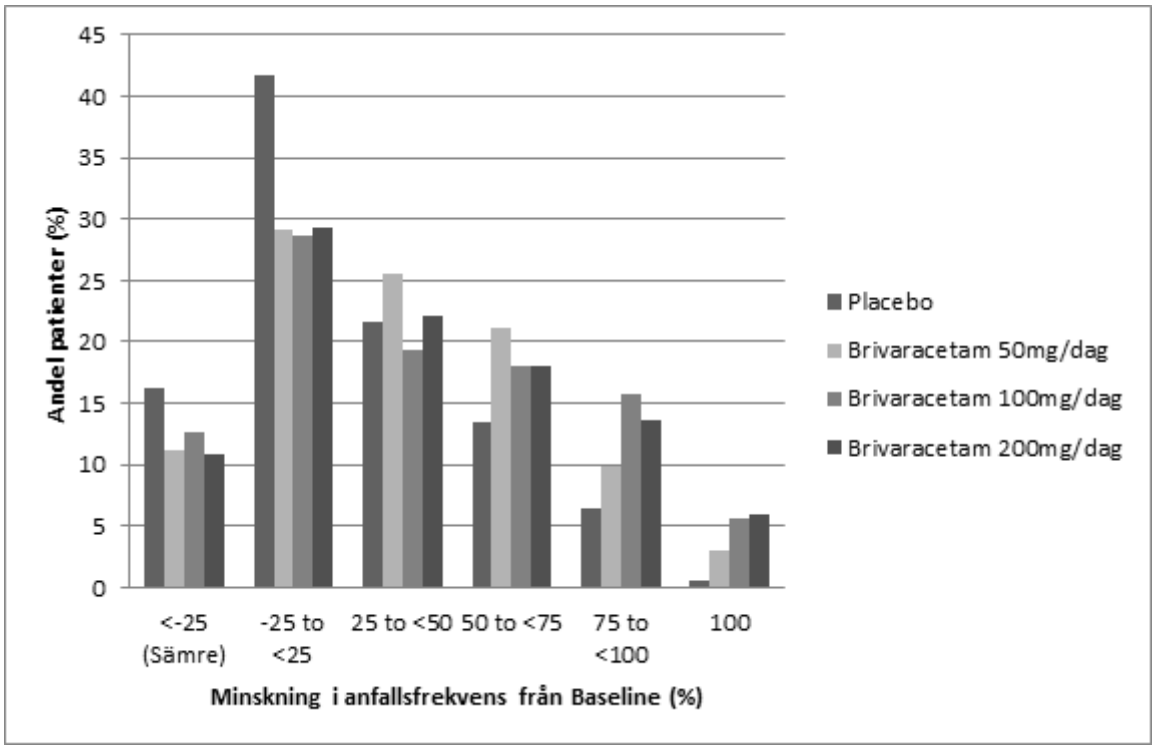
Studie	**Placebo**	**Brivaracetam** * Statistiskt signifikant **(p-värde)**		
		50 mg/dag	**100 mg/dag**	**200 mg/dag**
Studie N01253[1]				
	n= 96	n= 101		
50 % responsfrekvens	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252[1]				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % responsfrekvens	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0[2] (p=0,023)	~
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5[2] (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % responsfrekvens	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserade patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet
~ Dosen studerades inte
* Statistiskt signifikant
[1] Omkring 20 % av patienterna behandlades samtidigt med levetiracetam
[2] Det primära effektmåttet för studie N01252 nådde inte statistisk signifikans baserat på det sekventiella testförfarandet. Dosen 100 mg/dag var nominellt signifikant.

I de kliniska studierna minskade anfallsfrekvensen jämfört med placebo mer med dosen 100 mg/dag än med 50 mg/dag. Bortsett från en dos-beroende ökning i incidens av somnolens och utmattning hade brivaracetam 50 mg/dag och 100 mg/dag en likartad säkerhetsprofil, inklusive CNS-relaterade biverkningar och vid långvarig användning.

Figur 1 visar procentandelen patienter (patienter med samtidig behandling med leviracetam exkluderade) indelat per kategori med minskad anfallsfrekvens från baseline per 28 dagar för alla tre studierna. Patienter med mer än 25 % ökning av anfallsfrekvens visas till vänster som "sämre". Patienter med en procentuell minskning av frekvens partiella anfall från baseline visas i de 4 kategorierna till höger. Procentandelen patienter med minst 50 % minskning i anfallsfrekvens var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, och 37,8 % för placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag.

Figur 1: Andel patienter per kategori av behandlingssvar för brivaracetam och placebo under 12 veckor för alla tre dubbel-blindade pivotala kliniska studierna.



I en poolad analys av de tre pivotala kliniska studierna, observerades inga skillnader i effekt (mätt som 50 % svarsfrekvens) inom dosintervallet 50 mg/dag till 200 mg/dag när brivaracetam kombinerades med inducerande eller icke-inducerande antiepileptika. I de kliniska studierna var 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) och 4,0 % (10/249) av de patienter som fick brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag anfallsfria under den 12 veckor långa behandlingsperioden jämfört med 0,5 % (2/418) som fick placebo.

Förbättring av medianen av den procentuella reduktionen av anfallsfrekvens per 28 dagar har observerats hos patienter med typ IC anfall (sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall) vid baseline som behandlats med brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) och 82,1 % (n=75) av patienterna på brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag jämfört med placebo 33,3 % (n=115)).

Effekten av brivaracetam i monoterapi har inte fastställts. Brivaracetam rekommenderas inte för användning i monoterapi.

Behandling med levetiracetam

I två randomiserade, placebokontrollerade, kliniska fas 3-studier administrerades levetiracetam som samtidigt antiepileptikum till omkring 20 % av patienterna. Även om antalet patienter var begränsat, observerades det ingen förbättring med brivaracetam jämfört med placebo hos patienter som samtidigt behandlades med levetiracetam vilket kan bero på konkurrens vid bindningsstället på SV2A. Inga ytterligare säkerhets- eller tolerabilitetsproblem observerades.

I en tredje studie påvisade en i förväg specificerad analys effekt jämfört mot placebo för 100 mg/dag och 200 mg/dag hos patienter som tidigare exponerats för levetiracetam. Den lägre effekt som observerades för dessa patienter jämfört med levetiracetam-naiva patienter berodde troligen på att ett större antal antiepileptika använts tidigare och en högre anfallsfrekvens vid baseline.

Äldre (65 år och äldre)
De tre pivotala dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna inkluderade 38 äldre patienter mellan 65 och 80 år. Även om data är begränsade, var effekten jämförbar med den hos yngre personer.

Icke-blindade uppföljningsstudier
Baserat på alla studier har 81,7 % av de patienter som fullföljde de randomiserade studierna inkluderats i de långsiktiga icke-blindade uppföljningsstudierna. Från och med inklusion i randomiserade studier, var 5,3 % av patienterna som exponerades för brivaracetam under 6 månader (n=1500) anfallsfria jämfört med 4,6 % och 3,7 % för patienter som exponerats under 12 månader (n=1188) respektive 24 månader (n=847). Då en hög andel av patienterna (26 %) inte fullföljde de icke-blindade studierna på grund av bristande effekt kan dock ett urvalsfel ha inträffat, eftersom patienterna som fullföljde studien svarade bättre än de som avbröt sitt deltagande i förtid. Säkerhetsprofilen för patienter som följdes i icke-blindade uppföljningsstudier upp till 8 år liknade den som observerades i placebokontrollerade kliniska korttidsstudier.

Pediatrisk population

Hos barn i åldern 2 år och äldre har partiella anfall en patofysiologi som liknar anfallen hos ungdomar och vuxna. Erfarenhet med epilepsiläkemedel talar för att resultaten av effektstudier gjorda på vuxna kan extrapoleras till barn ner till 2 års ålder under förutsättning att den pediatriska dosanpassningen har tillämpats och säkerhet har uppvisats (se avsnitt 5.2 och 4.8). Doser för patienter från 2 års ålder definierades utifrån viktbaserade dosanpassningar som har skapats för att uppnå liknande plasmakoncentrationer som de som observerades hos vuxna som tog verksamma doser (avsnitt 5.2).

En okontrollerad, öppen långtidsstudie om säkerheten inkluderade barn (från 1 månads ålder till under 16 år) som fortsatte behandlingen efter att ha avslutat den farmakokinetiska studien (se avsnitt 5.2), barn som fortsatte behandlingen efter att ha avslutat den intravenösa (i.v.) säkerhetsstudien och barn som direkt inkluderades i säkerhetsstudien. Barn som inkluderades direkt fick en startdos på 1 mg brivaracetam/kg/dag och beroende på respons och tolerans ökades dosen upp till 5 mg/kg/dag genom en fördubbling av dosen med en veckas mellanrum. Inget barn fick en dos som var större än 200 mg/dag. För barn som vägde 50 kg eller mer var startdosen 50 mg brivaracetam/dag och beroende på respons och tolerans ökades dosen upp till max 200 mg/dag genom en ökning med 50 mg/dag en gång i veckan.

I de sammanslagna öppna säkerhets- och farmakokinetiska studierna med tilläggsbehandling har 186 barn med partiella anfall i åldersintervallet 1 månad < 16 år fått brivaracetam, av vilka 149 barn har behandlats i ≥ 3 månader, 138 barn i ≥ 6 månader, 123 barn i ≥ 12 månader, 107 barn i ≥ 24 månader och 90 barn i ≥ 36 månader.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för brivaracetam för en eller flera subgrupper av den pediatriska populationen med epilepsi med partiella anfall. (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Brivaracetam filmdragerade tabletter, oral lösning och lösning för intravenös injektion visar samma AUC, medan den maximala plasmakoncentrationen är något högre efter intravenös administrering. Brivaracetam uppvisar linjär och tidsoberoende farmakokinetik med låg intra- och inter-individuell variabilitet och har egenskaper som fullständig absorption, mycket låg proteinbindning, renal utsöndring efter omfattande metabolism, och farmakologiskt inaktiva metaboliter.

Absorption

Brivaracetam absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering och den absoluta biotillgängligheten är cirka 100 %. Median t_{max} för tabletter som tagits utan mat är 1 timme (t_{max} intervallet är 0,25 till 3 timmar).

Samtidigt intag av en fettrik måltid bromsade absorptionsgraden (median t_{max} 3 timmar) och minskade den maximala plasmakoncentrationen (37 % lägre) av brivaracetam, medan absorptionsgraden förblev oförändrad.

Distribution

Brivaracetam är svagt bunden (≤20 %) till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är 0,5 l/kg, ett värde som ligger nära det för det totala kroppsvattnet.
På grund av dess lipofilicitet (Log P) har brivaracetam hög cellmembranpermeabilitet.

Metabolism

Brivaracetam metaboliseras primärt genom hydrolys av amidgruppen för att bilda motsvarande karboxylsyra (cirka 60 % metabolism) och i andra hand genom hydroxylering på propyl- sidokedjan (cirka 30 % eliminering). Hydrolysen av amidgruppen som leder till karboxylsyremetaboliten (34 % av dosen i urin) stöds av hepatisk och extrahepatisk amidas. *In vitro* är hydroxylering av brivaracetam primärt medierad av CYP2C19. Båda metaboliterna metaboliseras ytterligare och bildar en gemensam hydroxylerad syra, som huvudsakligen bildas genom hydroxylering av propyl-sidokedjan på karboxylsyrametaboliten (huvudsakligen av CYP2C9). Hos människor som har ineffektiva mutationer av CYP2C19 är produktionen *in vivo* av hydroxmetaboliten 10-faldigt minskad medan brivaracetam själv ökar med 22 % eller 42 % hos individer med en eller båda allelerna muterade. De tre metaboliterna är inte farmakologiskt aktiva.

Eliminering

Brivaracetam elimineras främst genom metabolism och utsöndring i urinen. Mer än 95 % av dosen, inklusive metaboliter, utsöndras i urinen inom 72 timmar efter intag. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i feces och mindre än 10 % av brivaracetam utsöndras oförändrat i urinen. Den terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) är ca 9 timmar. Total plasmaclearance hos patienter uppskattades till 3,6 l/timme.

Linjäritet

Farmakokinetiken är dosproportionell från 10 till åtminstone 600 mg.

Läkemedelsinteraktioner

Brivaracetam elimineras via flera olika vägar, inklusive renal utsöndring, icke-CYP-medierad hydrolys och CYP-medierade oxidationer. *In vitro* är brivaracetam inte ett substrat för humant P-glykoprotein (P-gp), MRP (Multidrug Resistance Proteins) 1 och 2, och sannolikt inte organisk anjonisk transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) och OATP1B3.
In vitro-analyser visade att brivaracetams disposition inte bör påverkas signifikant av CYP-hämmare (t ex CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4).

In vitro var brivaracetam inte någon hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transportörerna P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OCT1 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* inducerade brivaracetam inte CYP1A2.

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)
I en studie på äldre patienter (65 till 79 år, med kreatininclearance 53-98 ml/min /1,73 m²) som fick brivaracetam 400 mg/dag i två gånger dagligen var halveringstiden för brivaracetam i plasma 7,9 timmar och 9,3 timmar i grupperna 65 till 75 år respektive >75 år. Steady-state plasmaclearance för brivaracetam (0,76 ml/min/kg) liknar den hos unga friska män (0,83 ml/min/kg) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion
En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min /1,73 m² och inte dialyskrävande) visade att plasma AUC för brivaracetam var måttligt förhöjd (+ 21 %) jämfört

med friska kontroller, medan AUC av syran hydroxi- och hydroxisyra metaboliterna ökade 3-, 4- respektive 21-faldigt. Renal utsöndring av dessa icke aktiva metaboliter minskade 10-faldigt. Hydroxisyrametaboliten visade sig inte ha några säkerhetsproblem i icke-kliniska studier. Brivaracetam har inte studerats hos patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
En farmakokinetisk studie på patienter med levercirros (Child-Pugh klass A, B och C) visade liknande ökningar i exponering för brivaracetam oavsett sjukdomens svårighetsgrad (50 %, 57 % respektive 59 %), i förhållande till matchade friska kontroller (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt
En 40 %-ig minskning av steady-state plasmakoncentrationen har beräknats över ett kroppsviktsintervall från 46 kg till 115 kg. Detta anses dock inte vara en kliniskt relevant skillnad.

Kön
Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för brivaracetam beroende på kön.

Etnicitet
Farmakokinetiken för brivaracetam påverkades inte nämnvärt av etnisk härkomst (kaukasisk, asiatisk) i en farmakokinetisk populationsmodellering från epilepsipatienter. Antalet patienter med annan etnisk bakgrund var begränsad.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

EC50 (brivaracetam plasmakoncentration motsvarande 50 % av den maximala effekten) uppskattades till 0,57 mg/l. Denna plasmakoncentration är strax över medianexponering som erhålls efter brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Ytterligare sänkning av anfallsfrekvensen erhålls genom att öka dosen till 100 mg/dag och når en platå vid 200 mg/dag.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie med en 3-veckors utvärderingsperiod och en fast upptitrering i 3 steg en gång i veckan med användning av brivaracetam oral lösning utvärderades 99 försökspersoner i åldrarna 1 månad till < 16 år. Brivaracetam gavs med veckovisa dosökningar om ungefär 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag och 4 mg/kg/dag. Alla doser anpassades efter kroppsvikt och överskred inte en maximal dos på 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag. Vid slutet av utvärderingsperioden kan försökspersonerna ha varit lämpliga att delta i en långtidsuppföljningsstudie och fortsätta med den senaste dosen de fick (se avsnitt 4.8). Plasmakoncentrationerna visade sig vara dosproportionella i alla åldersgrupper. Populationsfarmakokinetisk modellering utfördes baserat på sparsamma plasmakoncentrationsdata som samlades in under den 3 veckor långa farmakokinetiska studien och den pågående långtidsuppföljningsstudien. 232 pediatriska patienter i åldern 2 månader till 17 år med epilepsi togs med i analysen. Analysen visade att doser på 5,0 mg/kg (kroppsvikt 10–20 kg) och 4,0 mg/kg (kroppsvikt 20–50 kg) gav samma genomsnittliga steady-state-plasmakoncentration som hos vuxna som fick 200 mg/dag. Uppskattad plasmaclearance var 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h och 3,19 l/h för barn som vägde 10 kg, 20 kg, 30 kg respektive 50 kg. Som jämförelse uppskattades plasmaclearance till 3,58 l/h hos vuxna patienter (70 kg kroppsvikt).
För närvarande finns inga kliniska data för nyfödda.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I säkerhetsfarmakologiska studier var de dominerande effekterna CNS-relaterade (främst övergående CNS depression och minskad spontan rörelseaktivitet) och sågs vid multiplar (mer än 50 gånger) av den farmakologiskt aktiva dosen 2 mg/kg brivaracetam. Inlärning och minnesfunktion påverkades inte.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier, men som observerats i toxikologiska studier med upprepade doser hos hund vid en exponeringsnivå nära klinisk plasma-AUC, var leverförändringar (främst porfyri). Emellertid tyder toxikologiska data gällande brivaracetam och en strukturellt

besläktad förening på att de leverförändringar som observerats hos hund har uppkommit genom mekanismer som inte är relevanta för människor. Inga negativa leverförändringar sågs hos råtta och apa efter kronisk administrering av brivaracetam vid 5- och 42 gånger den kliniska AUC-exponeringen. Hos apa sågs tecken på CNS-påverkan (prostration, förlust av balans, klumpiga rörelser) vid 64 gånger den kliniska C_{max}. Dessa effekter var mindre uppenbara över tid.

Genotoxicitetsstudier har inte visat någon mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogenicitetsstudier indikerade inte någon onkogen potential hos råtta, medan en ökad incidens av hepatocellulära tumörer hos hanmöss anses vara resultatet av en icke-genotoxisk verkningsmekanism kopplad till en fenobarbiton-liknande induktion av leverenzym, vilket är ett känt fenomen specifikt för gnagare.

Brivaracetam påverkade inte manlig eller kvinnlig fertilitet och har inte visat någon teratogen potential i varken råtta eller kanin. Embryotoxicitet observerades hos kaniner vid en för modern toxisk dos av brivaracetam med en exponeringsnivå 8 gånger större än den kliniska AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad dos. Hos råtta passerar brivaracetam lätt över placenta och utsöndras i mjölk hos digivande råttor med koncentrationer i mjölk motsvarande moderns plasmanivåer.

Brivaracetam visade inte någon beroendepotential hos råttor.

Studier av juvenila djur

Hos unga råttor inducerade brivaracetam vid exponeringsnivåer 6 till 15 gånger den kliniska AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad dos utvecklingsrelaterade negativa effekter (dvs dödlighet, kliniska symtom, minskad kroppsvikt och lägre hjärnvikt). Det fanns inga negativa effekter på CNS-funktion, neuropatologisk undersökning och histopatologisk undersökning av hjärnan. Hos unga hundar liknade förändringarna som brivaracetam inducerade vid exponering 6 gånger den kliniska AUC dem som observerats hos vuxna djur. Det observerades inga negativa effekter i någon av standardmätpunkterna för utveckling och mognad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Vattenfri citronsyra (för pH-justering)
Metylparahydroxibensoat (E218)
Karmellosnatrium
Sukralos
Sorbitol, flytande (E420)
Glycerol (E422)
Hallonsmak (propylenglykol (E1520) 90 % - 98 %)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.
Efter öppnandet: 8 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

300 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnskyddande lock (polypropen) i en kartong som också innehåller en graderad oral doseringsspruta (polypropen, polyeten) på 5 ml (blåa graderingsmärken) och en på 10 ml (svarta graderingsmärken) samt en adapter för sprutan (polyeten).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel, rent eller utspätt, och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/021

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 9 oktober 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 10 mg brivaracetam.
Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg brivaracetam

Hjälpämne(n) med känd effekt
Varje ml injektions-/infusionsvätska innehåller 3,8 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (injektion/infusion)
Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Briviact är indicerat som tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder med epilepsi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Brivaracetam injektions-/infusionsvätska, lösning är ett alternativ för patienter när oral administrering tillfälligt inte är möjlig. Det finns ingen erfarenhet av intravenös administrering av brivaracetam två gånger dagligen för en period längre än 4 dagar.

Den rekommenderade doseringen för vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder sammanfattas i följande tabell. Dosen ska fördelas på två lika stora doser som administreras med cirka 12 timmars mellanrum.

Rekommenderad startdos	**Rekommenderad underhållsdos**	**Terapeutiskt dosintervall***
Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna		
50 mg/dag (eller 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50–200 mg/dag
Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg		
1 mg/kg/dag (upp till 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1–4 mg/kg/dag
Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg		
1 mg/kg/dag (upp till 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1–5 mg/kg/dag

* Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom detta effektiva dosintervall.
** Grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll.

Vuxna
Brivaracetam kan initieras med antingen intravenös eller oral administrering. Vid övergång från oral till intravenös administrering *eller omvänt*, bör den totala dagliga dosen och administreringsfrekvensen bibehållas.
Den rekommenderade startdosen är antingen 50 mg/dag eller 100 mg/dag baserat på läkarens bedömning av behovet av anfallsreduktion kontra möjliga biverkningar. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen justeras i det effektiva dosintervallet 50 mg/dag till 200 mg/dag.

Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer
Den rekommenderade startdosen är 50 mg/dag. Brivaracetam kan också inledas med 100 mg/dag grundat på läkarens bedömning av behov av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 100 mg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 50 mg/dag och 200 mg/dag.

Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan också inledas med doser upp till 2 mg/kg/dag grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 2 mg/kg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 1 mg/kg/dag och 4 mg/kg/dag.

Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan också inledas med doser upp till 2,5 mg/kg/dag grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 2,5 mg/kg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 1 mg/kg/dag och 5 mg/kg/dag.

Missade doser
Om patienter missat en eller flera doser, rekommenderas det att de tar en enstaka dos så snart de kommer ihåg och tar följande dos vid den vanliga tiden morgon eller kväll. På detta sätt kan det undvikas att plasmakoncentrationen av brivaracetam faller under den effektiva nivån och förhindra att anfall uppstår.

Utsättning
För patienter från 16 års ålder, om brivaracetam måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas gradvis med 50 mg/dag på veckobasis.
För patienter under 16 år, om brivaracetam måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas med maximalt halva dosen varje vecka tills en dos på 1 mg/kg/dag (för patienter med en kroppsvikt på mindre än 50 kg) eller 50 mg/dag (för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer) uppnås.
Efter en veckas behandling med 50 mg/dag, rekommenderas en veckas avslutande behandling med dosen 20 mg/dag.

<u>Särskilda patientgrupper</u>

Äldre (65 år och äldre)
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).
Klinisk erfarenhet av patienter ≥ 65 år är begränsad.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). På grund av brist på kliniska data rekommenderas inte brivaracetam till patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys.
Grundat på data för vuxna är ingen dosjustering nödvändig för barn med nedsatt njurfunktion. Inga kliniska data finns tillgängliga för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Brivaracetamexponering var förhöjd hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas följande justerade doser, administrerade i 2 delade doser med cirka 12 timmars mellanrum, för alla stadier av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2). Inga kliniska data finns tillgängliga för pediatriska patienter med nedsatt leverfunktion.

Ålder och kroppsvikt	**Rekommenderad startdos**	**Rekommenderad maximal daglig dos**
Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna	50 mg/dag	150 mg/dag
Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

Pediatriska patienter som är yngre än 2 år
Effekt för brivaracetam för pediatriska patienter som är yngre än 2 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

- Intravenös bolus: brivaracetam kan administreras som en intravenös bolus utan utspädning.
- Intravenös infusion: brivaracetam kan spädas i en kompatibel spädningsvätska och administreras som en 15 minuters intravenös infusion (se avsnitt 6.6). Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Brivaracetam bolusinjektion eller intravenös infusion har inte studerats i akuta tillstånd; t ex status epilepticus och rekommenderas därför inte vid sådana tillstånd.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Självmordstankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika, inklusive brivaracetam, på flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte att det kan finnas en ökad risk med brivaracetam.
Patienter bör övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Se även avsnitt 4.8, pediatrisk population.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade kliniska data om användningen av brivaracetam hos patienter med existerande nedsatt leverfunktion. Dosjusteringar rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med brivaracetam. Patienter ska i samband med förskrivning informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för

hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska brivaracetam sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 19,1 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig behandling med levetiracetam
Även om antalet försökspersoner var begränsat observerades det ingen fördel av brivaracetam jämfört med placebo hos patienter som samtidigt behandlades med levetiracetam i de kliniska studierna. Ingen ytterligare problematik gällande säkerhet eller tolerabilitet observerades (se avsnitt 5.1).

Interaktion med alkohol
I en farmakokinetisk och farmakodynamisk interaktionsstudie med engångsdos av 200 mg brivaracetam och kontinuerlig infusion av etanol 0,6 g/l hos friska försökspersoner, observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Dock fördubblade brivaracetam effekten av alkohol beträffande psykomotorisk funktion, uppmärksamhet och minne. Intag av brivaracetam tillsammans med alkohol rekommenderas inte.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos brivaracetam
In vitro-data tyder på att brivaracetam har en låg interaktionspotential. Den huvudsakliga dispositionsvägen för brivaracetam är genom icke CYP-beroende hydrolys. En andra dispositionsväg involverar hydroxylering som katalyseras av CYP2C19 (se avsnitt 5.2).

Plasmakoncentrationen av brivaracetam kan öka vid samtidig administrering med starka hämmare av CYP2C19 (t ex flukonazol, fluvoxamin), men risken för en kliniskt relevant CYP2C19-medierad interaktion anses vara låg. Det finns begränsade kliniska data som antyder att samtidig administrering av cannabidiol kan öka plasmaexponeringen av brivaracetam, möjligen genom hämning av CYP2C19, men den kliniska relevansen är oviss.

Rifampicin
Hos friska försökspersoner, minskade samtidig administrering med den starka enzyminduceraren rifampicin (600 mg/dag i 5 dagar) ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) av brivaracetam med 45 %. Förskrivare bör överväga att justera dosen av brivaracetam för patienter som börjar eller slutar behandling med rifampicin.

Starka enzyminducerande antiepileptika
Plasmakoncentrationen av brivaracetam minskar vid samtidig administrering med starka enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) men ingen dosjustering krävs (se tabell 1).

Övriga enzyminducerare
Övriga starka enzyminducerare (såsom Johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan också minska den systemiska exponeringen för brivaracetam. Initiering eller utsättning av Johannesört bör därför göras med försiktighet.

Effekter av brivaracetam på andra läkemedel
Administrering av 50 eller 150 mg brivaracetam per dag påverkade inte AUC för midazolam (metaboliseras av CYP3A4). Risken för kliniskt relevanta CYP3A4-interaktioner anses vara låg.

In vitro-studier har visat att brivaracetam uppvisar liten eller ingen inhibering av CYP450-isoformer med undantag av CYP2C19. Brivaracetam kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 (t ex lanzoprazol, omeprazol, diazepam). I *in vitro*-studier inducerade brivaracetam inte CYP1A1/2 men inducerade CYP3A4 och CYP2B6. Ingen induktion av CYP3A4 kunde ses *in vivo* (se midazolam ovan). Induktion av CYP2B6 har inte undersökts *in vivo* och brivaracetam kan minska plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2B6 (t ex efavirenz). I interaktionsstudier *in vitro* som genomfördes för att fastställa eventuella hämmande effekter på transportörer drogs slutsatsen att det inte föreligger några kliniskt relevanta effekter, med undantag för OAT3. *In vitro* hämmar brivaracetam OAT3 med en halv maximal inhibitorisk koncentration som är 42 gånger högre än C_{max} vid den högsta kliniska dosen. Brivaracetam i dosen 200 mg/dag kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som transporteras av OAT3.

Antiepileptika

Potentiella interaktioner mellan brivaracetam (50 mg/dag till 200 mg/dag) och andra antiepileptika undersöktes i en sammanslagen analys av plasmakoncentrationer från alla fas 2-3 studier, i en populationsfarmakokinetisk analys av placebokontrollerade fas 2-3 kliniska studier och i dedikerade interaktionsstudier (för följande antiepeleptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och topiramat). Effekten av interaktioner på plasmakoncentrationen sammanfattas i tabell 1 (ökning visas som "↑" och minskning som "↓", arean under kurvan för plasmakoncentration över tid som "AUC", maximal observerad koncentration som "C_{max}").

Tabell 1: Farmakokinetiska interaktioner mellan brivaracetam och andra antiepileptika

Antiepileptika som administrerades samtidigt	**Antiepileptikas påverkan på plasmakoncentrationen av brivaracetam**	**brivaracetams påverkan på plasmakoncentrationen av antiepileptika**
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Karbamazepin - Ingen Karbamazepin - epoxid ↑ (se nedan). Ingen dosjustering krävs
Klobazam	Data saknas	Ingen
Klonazepam	Data saknas	Ingen
Lacosamid	Data saknas	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Oxcarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroxyderivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Ingen
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Ingen [a] AUC 20% ↑ [a] C_{max} 20% ↑
Pregabalin	Data saknas	Ingen
Topiramat	Ingen	Ingen
Valproatsyra	Ingen	Ingen
Zonisamid	Data saknas	Ingen

[a] baserat på en studie som inbegriper administrering av en supraterapeutisk dos av brivaracetam om 400 mg/dag

Karbamazepin
Brivaracetam är en måttlig reversibel hämmare av epoxidhydrolas vilket resulterar i en ökad koncentration av karbamazepin epoxid, en aktiv metabolit av karbamazepin. I kontrollerade kliniska studier ökade plasmakoncentrationen av karbamazepin epoxid med i genomsnitt 37 %, 62 % och 98 %

med liten variabilitet vid brivaracetamdoser på respektive 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag. Inga säkerhetsrisker observerades. Det observerades ingen additiv effekt av brivaracetam och valproat på AUC för karbamazepin epoxid.

Orala preventivmedel

Samtidig administrering av brivaracetam (100 mg/dag) med ett oralt preventivmedel innehållande etinylestradiol (0,03 mg) och levonorgestrel (0,15 mg) påverkade inte farmakokinetiken hos någon av substanserna. När 400 mg/dag brivaracetam (två gånger den rekommenderade maximala dygnsdosen) gavs samtidigt med ett oralt preventivmedel innehållande etinylestradiol (0,03 mg) och levonorgestrel (0,15 mg) observerades en minskning av AUC för östrogen och gestagen med respektive 27 % och 23 %, utan att hämningen av ägglossningen påverkades. Det var i allmänhet ingen förändring i koncentrationstidsprofilerna av de endogena markörerna estradiol, progesteron, luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och sexualhormonbindande globulin (SHBG).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Läkare bör diskutera familjeplanering och preventivmedel med kvinnor i fertil ålder som tar brivaracetam (se Graviditet).
Om en kvinna bestämmer sig för att bli gravid ska användningen av brivaracetam noggrant omprövas.

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet
För alla antiepileptika, har det visat sig att hos barn till kvinnor som behandlats mot epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % i den allmänna befolkningen. I den behandlade populationen har en ökning av missbildningar vid polyterapi noterats. I vilken utsträckning behandlingen och/eller den underliggande sjukdomen orsakar detta har dock inte klarlagts. Utsättning av behandling med anitepileptika kan leda till försämring av sjukdomen, vilket kan vara skadligt för modern och fostret.

Risker relaterade till brivaracetam
Det finns en begränsad mängd data från användning av brivaracetam hos gravida kvinnor. Det finns inga uppgifter om passage över placenta hos människa men det har visats att brivaracetam lätt passerar placenta hos råttor (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Djurstudier har inte visat någon teratogen potential hos brivaracetam (se avsnitt 5.3).

I kliniska studier har brivaracetam, vid användning som tilläggsbehandling till karbamazepin, inducerades en dosrelaterad ökning i koncentrationen av karbamazepins aktiva metabolit, karbamazepinepoxid (se avsnitt 4.5). Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra den kliniska betydelsen av denna effekt under graviditet.

Som en försiktighetsåtgärd bör brivaracetam inte användas under graviditet såvida det inte är kliniskt nödvändigt dvs om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Brivaracetam utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om antingen amningen eller behandling med brivaracetam ska avbrytas, med hänsyn tagen till nyttan av läkemedlet för modern. Vid samtidig administrering av brivaracetam och karbamazepin, kan mängden karbamazepinepoxid som utsöndras i bröstmjölken öka. Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra den kliniska betydelsen.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av brivaracetam på fertilitet finns tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt av brivaracetam på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Brivaracetam har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av eventuella skillnader i individuell känslighet kan vissa patienter uppleva sömnighet, yrsel och andra symtom relaterade till centrala nervsystemet (CNS). Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda andra potentiellt farliga maskiner tills de känner till hur brivaracetam påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (>10 %) vid behandling med brivaracetam var: somnolens (14,3 %) och yrsel (11,0 %). De var vanligtvis milda till måttliga i intensitet. Sömnighet och trötthet rapporterades med en högre incidens vid ökande dos.

Frekvensen av terapiavbrott på grund av biverkningar var 3,5 %, 3,4 % och 4,0 % för patienter som randomiserats till brivaracetam vid doser om 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag och 1,7 % för patienter som randomiserats till placebo. De biverkningar som oftast resulterade i avbrott i behandlingen med brivaracetam var yrsel (0,8 %) och kramper (0,8 %).

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierats genom granskning av säkerhetsdatabasen för tre placebokontrollerade studier med fast dos av brivaracetam hos patienter ≥ 16 år och från erfarenhet efter godkännande för försäljning, efter organsystem och frekvens.
Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organklass	**Frekvens**	**Biverkningar**
Infektioner och infestationer	Vanliga	Influensa
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet typ I
Ämnesomsättning och nutritionsstörningar	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Depression, ångest, insomni, irritabilitet
	Mindre vanliga	Självmordstankar, psykotiska störningar, aggression, agitation
Störningar i nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, somnolens
	Vanliga	Kramp, svindel
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Infektioner i de övre luftvägarna, hosta
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar, förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom[(1)]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning

[1] Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni har rapporterats hos 0,5 % (6/1 099) av brivaracetam-patienterna och hos 0 % (0/459) av placebo-patienterna. Fyra av dessa patienter hade minskat neutrofilantal vid baseline, och fick ytterligare minskning av neutrofila granulocyter efter påbörjad behandling med brivaracetam. Inget av dessa 6 fall av neutropeni var allvarliga, krävde någon speciell behandling eller ledde till utsättande av brivaracetam och ingen hade relaterade infektioner.

Självmordstankar har rapporterats hos 0,3 % (3/1 099) av brivaracetam-patienterna och hos 0,7 % (3/459) av placebo-patienterna. I kliniska korttids studier av brivaracetam för epilepsi-patienter fanns det inga fall av självmord eller självmordsförsök. Dock har båda har biverkningarna rapporterats i icke-blindade uppföljningsstudier (se avsnitt 4.4).

Reaktioner som tyder på omedelbar (typ I) överkänslighet har rapporterats hos ett litet antal brivaracetam-patienter (9/3022) under klinisk utveckling.

Biverkningar med intravenös administrering verkade i allmänhet vara liknande de som observerats med oral administrering. Intravenös administrering var förenad med smärta i infusionsstället hos 2,8 % av patienterna.

Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil för brivaracetam som observerats hos barn från 1 månads ålder överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna. I de öppna och okontrollerade långtidsstudierna rapporterades självmordstankar hos 4,7 % av pediatriska patienter (bedömt hos pediatriska patienter från 6 år och uppåt, vanligare hos ungdomar), jämfört med 2,4 % av vuxna och beteendestörningar rapporterades hos 24,8 % av pediatriska patienter jämfört med 15,1 % av vuxna. Flertalet biverkningar var lindriga till måttliga i intensitet, var inte allvarliga och ledde inte till utsättning av studieläkemedlet. Ytterligare en biverkning som rapporterades hos barn var psykomotorisk överaktivitet (4,7 %).

Inget specifikt mönster av biverkningar identifierades hos barn från 1 månad till < 4 år jämfört med äldre pediatriska åldersgrupper. Ingen signifikant säkerhetsinformation identifierades som tydde på en ökad förekomst av en viss biverkning i denna åldersgrupp. Eftersom tillgängliga data för barn under 2 år är begränsade är brivaracetam inte indicerat för denna åldersgrupp. Det finns begränsad mängd kliniska data tillgängliga gällande nyfödda barn.

Äldre patienter

Av de 130 äldre patienter som inkluderades i fas 2/3 utvecklingsprogrammet för brivaracetam (varav 44 med epilepsi) var 100 patienter 65-74 år och 30 patienter var 75-84 år. Säkerhetsprofilen hos äldre patienter tycks vara likartad den som observerats hos yngre vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Symtom

Det finns begränsad klinisk erfarenhet från överdosering med brivaracetam hos människa. Sömnighet och yrsel har rapporterats hos en frisk individ som tagit en engångsdos på 1 400 mg brivaracetam.

Följande biverkningar har rapporterats vid överdosering av brivaracetam: illamående, vertigo, balansstörning, ångest, trötthet, irritabilitet, aggression, insomni, depression och självmordstankar, efter att läkemedlet godkänts. I allmänhet överensstämde biverkningarna i samband med överdosering av brivaracetam med de kända biverkningarna.

Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med brivaracetam. Behandling av en överdos bör omfatta allmänna understödjande åtgärder. Eftersom mindre än 10% av brivaracetam utsöndras i urinen, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka utsöndringen av brivaracetam (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX23

Verkningsmekanism

Brivaracetam visar en hög och selektiv affinitet för det synaptiska vesikelproteinet 2A (SV2A), ett transmembranellt glykoprotein som återfinns på presynaptisk nivå i nervceller och endokrina celler. Även om den exakta rollen för detta protein inte är klarlagt har det visats modulera exocytos av neurotransmittorer. Bindningen till SV2A tros vara den primära mekanismen för brivaracetams antikonvulsiva effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av brivaracetam som tilläggsbehandling vid partiella anfall fastställdes i 3 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska multicenter studier med patienter 16 år och äldre där brivaracetam gavs med en fast dosering. Den dagliga dosen av brivaracetam varierade från 5 till 200 mg/dag i dessa studier. Alla studier hade en 8 veckors referensperiod (baseline) följt av en 12-veckors behandlingsperiod utan upptitrering. 1 558 patienter fick studieläkemedel varav 1 099 erhöll brivaracetam. För att få delta i studierna krävdes att patienterna hade okontrollerade partiella anfall trots behandling med antingen en eller två samtidiga antiepileptika. Patienterna var tvungna att ha haft minst 8 partiella anfall under referensperioden. De primära effektmåtten i fas 3-studierna var den procentuella minskningen av frekvensen partiella anfall jämfört med placebo samt 50 % responsfrekvens som baseras på 50 % minskning av frekvensen partiella anfall från baseline.
De vanligaste använda antiepileptika vid tidpunkten för inklusion i studien var karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramat (13,5 %), fenytoin (10,2 %) och levetiracetam (9,8 %). Medianen av anfallsfrekvens vid baseline för de 3 studierna var 9 anfall per 28 dagar. Patienterna hade en medelduration av epilepsi på cirka 23 år.

Effektmåtten sammanfattas i tabell 2. Totalt sett var brivaracetam effektivt som tilläggsbehandling vid partiella anfall vid doser mellan 50 mg/dag och 200 mg/dag hos patienter som var 16 år och äldre.

Tabell 2: Viktiga effektmått för frekvens av partiella anfall per 28 dagar

Studie	**Placebo**	**Brivaracetam** * Statistiskt signifikant **(p-värde)**		
		50 mg/dag	**100 mg/dag**	**200 mg/dag**
Studie N01253[1]				
	n= 96	n= 101		
50 % responsfrekvens	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252[1]				

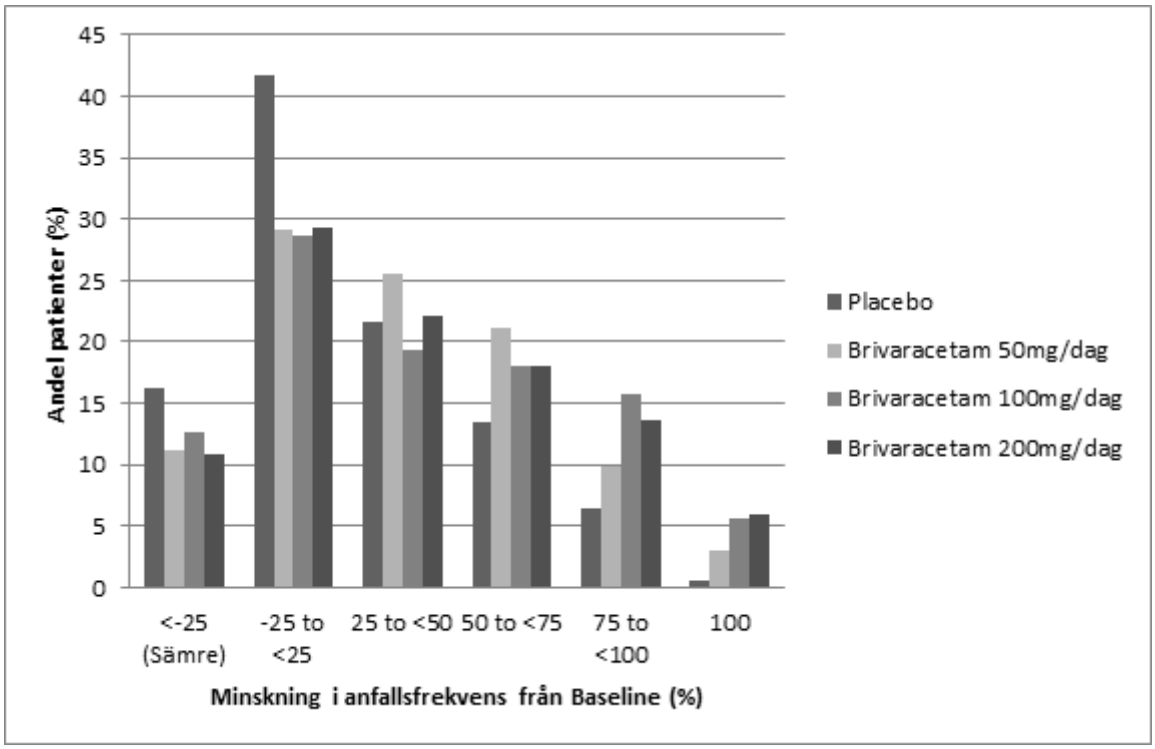
Studie	Placebo	Brivaracetam * Statistiskt signifikant **(p-värde)**		
		50 mg/dag	**100 mg/dag**	**200 mg/dag**
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % responsfrekvens	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0[(2)] (p=0,023)	~
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5[(2)] (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % responsfrekvens	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiserade patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet
~ Dosen studerades inte
* Statistiskt signifikant
[(1)] Omkring 20 % av patienterna behandlades samtidigt med levetiracetam
[(2)] Det primära effektmåttet för studie N01252 nådde inte statistisk signifikans baserat på det sekventiella testförfarandet. Dosen 100 mg/dag var nominellt signifikant.

I de kliniska studierna minskade anfallsfrekvensen jämfört med placebo mer med dosen 100 mg/dag än med 50 mg/dag. Bortsett från en dos-beroende ökning i incidens av somnolens och utmattning hade brivaracetam 50 mg/dag och 100 mg/dag en likartad säkerhetsprofil, inklusive CNS-relaterade biverkningar och vid långvarig användning.

Figur 1 visar procentandelen patienter (patienter med samtidig behandling med leviracetam exkluderade) indelat per kategori med minskad anfallsfrekvens från baseline per 28 dagar för alla tre studierna. Patienter med mer än 25 % ökning av anfallsfrekvens visas till vänster som "sämre" Patienter med en procentuell minskning av frekvens partiella anfall från baseline visas i de 4 kategorierna till höger. Procentandelen patienter med minst 50 % minskning i anfallsfrekvens var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, och 37,8 % för placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag.

Figur 1: Andel patienter per kategori av behandlingssvar för brivaracetam och placebo under 12 veckor för alla tre dubbel-blindade pivotala kliniska studierna.



I en poolad analys av de tre pivotala kliniska studierna, observerades inga skillnader i effekt (mätt som 50 % svarsfrekvens) inom dosintervallet 50 mg/dag till 200 mg/dag när brivaracetam kombinerades med inducerande eller icke-inducerande antiepileptika. I de kliniska studierna var 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) och 4,0 % (10/249) av de patienter som fick brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag anfallsfria under den 12 veckor långa behandlingsperioden jämfört med 0,5% (2/418) som fick placebo.

Förbättring av medianen av den procentuella reduktionen av anfallsfrekvens per 28 dagar har observerats hos patienter med typ IC anfall (sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall) vid baseline som behandlats med brivaracetam (66,6 % (n = 62), 61,2 % (n = 100) och 82,1 % (n = 75) av patienterna på brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag jämfört med placebo 33,3 % (n = 115)).

Effekten av brivaracetam i monoterapi har inte fastställts. Brivaracetam rekommenderas inte för användning i monoterapi.

<u>Behandling med levetiracetam</u>

I två randomiserade, placebokontrollerade, kliniska fas 3-studier administrerades levetiracetam som samtidigt antiepileptikum till omkring 20 % av patienterna. Även om antalet patienter var begränsat, observerades det ingen förbättring med brivaracetam jämfört med placebo hos patienter som samtidigt behandlades med levetiracetam vilket kan bero på konkurrens vid bindningsstället på SV2A. Inga ytterligare säkerhets- eller tolerabilitetsproblem observerades.

I en tredje studie påvisade en i förväg specificerad analys effekt jämfört mot placebo för 100 mg/dag och 200 mg/dag hos patienter som tidigare exponerats för levetiracetam. Den lägre effekt som observerades för dessa patienter jämfört med levetiracetam-naiva patienter berodde troligen på att ett större antal antiepileptika använts tidigare och en högre anfallsfrekvens vid baseline.

Äldre (65 år och äldre)
De tre pivotala dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska studierna inkluderade 38 äldre patienter mellan 65 och 80 år. Även om data är begränsade, var effekten jämförbar med den hos yngre personer.

Icke-blindade uppföljningsstudier
Baserat på alla studier har 81,7 % av de patienter som fullföljde de randomiserade studierna inkluderats i de långsiktiga icke-blindade uppföljningsstudierna. Från och med inklusion i de randomiserade studierna, var 5,3 % av patienterna som exponerades för brivaracetam under 6 månader (n=1 500) anfallsfria jämfört med 4,6 % och 3,7 % för patienter som exponerats under 12 månader (n=1 188) respektive 24 månader (n = 847). Då en hög andel av patienterna (26 %) inte fullföljde de icke-blindade studierna på grund av bristande effekt kan dock ett urvalsfel ha inträffat, eftersom patienterna som fullföljde studien svarade bättre än de som avbröt sitt deltagande i förtid. Säkerhetsprofilen för patienter som följdes i icke-blindade uppföljningsstudier upp till 8 år liknade den som observerades i placebokontrollerade, kliniska korttidsstudier.

Pediatrisk population

Hos barn i åldern 2 år och äldre har partiella anfall en patofysiologi som liknar anfallen hos ungdomar och vuxna. Erfarenhet med epilepsiläkemedel talar för att resultaten av effektstudier gjorda på vuxna kan extrapoleras till barn ner till 2 års ålder under förutsättning att den pediatriska dosanpassningen har tillämpats och säkerhet har uppvisats (se avsnitt 5.2 och 4.8). Doser för patienter från 2 års ålder definierades utifrån viktbaserade dosanpassningar som har skapats för att uppnå liknande plasmakoncentrationer som de som observerades hos vuxna som tog verksamma doser (avsnitt 5.2).

En okontrollerad, öppen långtidsstudie om säkerheten inkluderade barn (från 1 månads ålder till under 16 år) som fortsatte behandlingen efter att ha avslutat den farmakokinetiska studien (se avsnitt 5.2), barn som fortsatte behandlingen efter att ha avslutat den intravenösa (i.v.) säkerhetsstudien och barn som direkt inkluderades i säkerhetsstudien. Barn som inkluderades direkt fick en startdos på 1 mg brivaracetam/kg/dag och beroende på respons och tolerans ökades dosen upp till 5 mg/kg/dag genom en fördubbling av dosen med en veckas mellanrum. Inget barn fick en dos som var större än 200 mg/dag. För barn som vägde 50 kg eller mer var startdosen 50 mg brivaracetam/dag och beroende på respons och tolerans ökades dosen upp till max 200 mg/dag genom en ökning med 50 mg/dag en gång i veckan.

I de sammanslagna öppna säkerhets- och farmakokinetiska studierna med tilläggsbehandling har 186 barn med partiella anfall i åldersintervallet 1 månad < 16 år fått brivaracetam, av vilka 149 barn har behandlats i ≥ 3 månader, 138 barn i ≥ 6 månader, 123 barn i ≥ 12 månader, 107 barn i ≥ 24 månader och 90 barn i ≥ 36 månader.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för brivaracetam för en eller flera subgrupper av den pediatriska populationen med epilepsi med partiella anfall. (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Brivaracetam filmdragerade tabletter, oral lösning och lösning för intravenös injektion visar samma AUC, medan den maximala plasmakoncentrationen är något högre efter intravenös administrering. Brivaracetam uppvisar linjär och tidsoberoende farmakokinetik med låg intra- och inter-individuell variabilitet och har egenskaper som fullständig absorption, mycket låg proteinbindning, renal utsöndring efter omfattande metabolism, och farmakologiskt inaktiva metaboliter.

Absorption

Brivaracetam absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering och den absoluta biotillgängligheten är cirka 100 %. Median t_{max} för tabletter som tagits utan mat är 1 timme (t_{max} intervallet är 0,25 till 3 timmar).

Samtidigt intag av en fettrik måltid bromsade absorptionsgraden (median t_{max} 3 timmar) och minskade den maximala plasmakoncentrationen (37 % lägre) av brivaracetam, medan absorptionsgraden förblev oförändrad.

Distribution

Brivaracetam är svagt bunden (≤20 %) till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är 0,5 l/kg, ett värde som ligger nära det för det totala kroppsvattnet.
På grund av dess lipofilicitet (Log P) har brivaracetam hög cellmembranpermeabilitet.

Metabolism

Brivaracetam metaboliseras primärt genom hydrolys av amidgruppen för att bilda motsvarande karboxylsyra (cirka 60 % metabolism) och i andra hand genom hydroxylering på propyl- sidokedjan (cirka 30 % eliminering). Hydrolysen av amidgruppen som leder till karboxylsyremetaboliten (34 % av dosen i urin) stöds av hepatisk och extrahepatisk amidas. *In vitro* är hydroxylering av brivaracetam primärt medierad av CYP2C19. Båda metaboliterna metaboliseras ytterligare och bildar en gemensam hydroxylerad syra, som huvudsakligen bildas genom hydroxylering av propyl-sidokedjan på karboxylsyrametaboliten (huvudsakligen av CYP2C9). Hos människor som har ineffektiva mutationer av CYP2C19 är produktionen *in vivo* av hydroxmetaboliten 10-faldigt minskad medan brivaracetam själv ökar med 22 % eller 42 % hos individer med en eller båda allelerna muterade. De tre metaboliterna är inte farmakologiskt aktiva.

Eliminering

Brivaracetam elimineras främst genom metabolism och utsöndring i urinen. Mer än 95 % av dosen, inklusive metaboliter, utsöndras i urinen inom 72 timmar efter intag. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i feces och mindre än 10 % av brivaracetam utsöndras oförändrat i urinen. Den terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) är ca 9 timmar. Total plasmaclearance hos patienter uppskattades till 3,6 l/timme.

Linjäritet

Farmakokinetiken är dosproportionell från 10 till åtminstone 600 mg.

Läkemedelsinteraktioner

Brivaracetam elimineras via flera olika vägar, inklusive renal utsöndring, icke-CYP-medierad hydrolys och CYP-medierade oxidationer. *In vitro* är brivaracetam inte ett substrat för humant P-glykoprotein (P-gp), MRP (Multidrug Resistance Proteins) 1 och 2, och sannolikt inte organisk anjonisk transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) och OATP1B3.
In vitro-analyser visade att brivaracetams disposition inte bör påverkas signifikant av CYP-hämmare (t ex CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4).

In vitro var brivaracetam inte någon hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transportörerna P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OCT1 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* inducerade brivaracetam inte CYP1A2.

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)
I en studie på äldre patienter (65 till 79 år, med kreatininclearance 53-98 ml/min / 1,73 m²) som fick brivaracetam 400 mg/dag i två gånger dagligen var halveringstiden för brivaracetam i plasma 7,9 timmar och 9,3 timmar i grupperna 65 till 75 år respektive >75 år. Steady-state plasmaclearance för brivaracetam (0,76 ml/min/kg) liknar den hos unga friska män (0,83 ml/min/kg) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion
En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min / 1,73 m² och inte dialyskrävande) visade att plasma AUC för brivaracetam var måttligt förhöjd (+ 21 %) jämfört

med friska kontroller, medan AUC av syran hydroxi- och hydroxisyra metaboliterna ökade 3-, 4- respektive 21-faldigt. Renal utsöndring av dessa icke aktiva metaboliter minskade 10-faldigt. Hydroxisyrametaboliten visade sig inte ha några säkerhetsproblem i icke-kliniska studier. Brivaracetam har inte studerats hos patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
En farmakokinetisk studie på patienter med levercirros (Child-Pugh klass A, B och C) visade liknande ökningar i exponering för brivaracetam oavsett sjukdomens svårighetsgrad (50 %, 57 % respektive 59 %), i förhållande till matchade friska kontroller (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt
En 40 %-ig minskning av steady-state plasmakoncentrationen har beräknats över ett kroppsviktsintervall från 46 kg till 115 kg. Detta anses dock inte vara en kliniskt relevant skillnad.

Kön
Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för brivaracetam beroende på kön.

Etnicitet
Farmakokinetiken för brivaracetam påverkades inte nämnvärt av etnisk härkomst (kaukasisk, asiatisk) i en farmakokinetisk populationsmodellering från epilepsipatienter. Antalet patienter med annan etnisk bakgrund var begränsad.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

EC50 (brivaracetam plasmakoncentration motsvarande 50 % av den maximala effekten) uppskattades till 0,57 mg/l. Denna plasmakoncentration är strax över medianexponering som erhålls efter brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Ytterligare sänkning av anfallsfrekvensen erhålls genom att öka dosen till 100 mg/dag och når en platå vid 200 mg/dag.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie med en 3-veckors utvärderingsperiod och en fast upptitrering i 3 steg en gång i veckan med användning av brivaracetam oral lösning utvärderades 99 försökspersoner i åldrarna 1 månad till < 16 år. Brivaracetam gavs med veckovisa dosökningar om ungefär 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag och 4 mg/kg/dag. Alla doser anpassades efter kroppsvikt och överskred inte en maximal dos på 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag. Vid slutet av utvärderingsperioden kan försökspersonerna ha varit lämpliga att delta i en långtidsuppföljningsstudie och fortsätta med den senaste dosen de fick (se avsnitt 4.8). Plasmakoncentrationerna visade sig vara dosproportionella i alla åldersgrupper. Populationsfarmakokinetisk modellering utfördes baserat på sparsamma plasmakoncentrationsdata som samlades in under den 3 veckor långa farmakokinetiska studien och den pågående långtidsuppföljningsstudien. 232 pediatriska patienter i åldern 2 månader till 17 år med epilepsi togs med i analysen. Analysen visade att doser på 5,0 mg/kg (kroppsvikt 10–20 kg) och 4,0 mg/kg (kroppsvikt 20–50 kg) gav samma genomsnittliga steady-state-plasmakoncentration som hos vuxna som fick 200 mg/dag. Uppskattad plasmaclearance var 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h och 3,19 l/h för barn som vägde 10 kg, 20 kg, 30 kg respektive 50 kg. Som jämförelse uppskattades plasmaclearance till 3,58 l/h hos vuxna patienter (70 kg kroppsvikt).
För närvarande finns inga kliniska data för nyfödda.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I säkerhetsfarmakologiska studier var de dominerande effekterna CNS-relaterade (främst övergående CNS depression och minskad spontan rörelseaktivitet) och sågs vid multiplar (mer än 50 gånger) av den farmakologiskt aktiva dosen 2 mg/kg brivaracetam. Inlärning och minnesfunktion påverkades inte.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier, men som observerats i toxikologiska studier med upprepade doser hos hund vid en exponeringsnivå nära klinisk plasma-AUC, var leverförändringar (främst porfyri). Emellertid tyder toxikologiska data gällande brivaracetam och en strukturellt

besläktad förening på att de leverförändringar som observerats hos hund har uppkommit genom mekanismer som inte är relevanta för människor. Inga negativa leverförändringar sågs hos råtta och apa efter kronisk administrering av brivaracetam vid 5- och 42 gånger den kliniska AUC-exponeringen. Hos apa sågs tecken på CNS-påverkan (prostration, förlust av balans, klumpiga rörelser) vid 64 gånger den kliniska C_{max}. Dessa effekter var mindre uppenbara över tid.

Genotoxicitetsstudier har inte visat någon mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogenicitetsstudier indikerade inte någon onkogen potential hos råtta, medan en ökad incidens av hepatocellulära tumörer hos hanmöss anses vara resultatet av en icke-genotoxisk verkningsmekanism kopplad till en fenobarbiton-liknande induktion av leverenzym, vilket är ett känt fenomen specifikt för gnagare.

Brivaracetam påverkade inte manlig eller kvinnlig fertilitet och har inte visat någon teratogen potential i varken råtta eller kanin. Embryotoxicitet observerades hos kaniner vid en för modern toxisk dos av brivaracetam med en exponeringsnivå 8 gånger större än den kliniska AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad dos. Hos råtta passerar brivaracetam lätt över placenta och utsöndras i mjölk hos digivande råttor med koncentrationer i mjölk motsvarande moderns plasmanivåer.

Brivaracetam visade inte någon beroendepotential hos råttor.

Studier av juvenila djur

Hos unga råttor inducerade brivaracetam vid exponeringsnivåer 6 till 15 gånger den kliniska AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad dos utvecklingsrelaterade negativa effekter (dvs dödlighet, kliniska symtom, minskad kroppsvikt och lägre hjärnvikt). Det fanns inga negativa effekter på CNS-funktion, neuropatologisk undersökning och histopatologisk undersökning av hjärnan. Hos unga hundar liknade förändringarna som brivaracetam inducerade vid exponering 6 gånger den kliniska AUC dem som observerats hos vuxna djur. Det observerades inga negativa effekter i någon av standardmätpunkterna för utveckling och mognad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat (trihydrat)
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.
Efter utspädning har brivaracetam injektions-/infusionsvätska visat sig vara fysikaliskt kompatibelt och kemiskt stabilt i 24 timmar när det blandades med de spädningsvätskor som anges i avsnitt 6.6 samt förvarades i PVC- eller polyolefinpåsar vid temperaturer upp till 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart efter utspädning. Om läkemedlet inte används omedelbart är tid från utspädning samt förvaringsbetingelser användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaskor (typ I) med 6 ml nominell kapacitet med silikon bromobutyl gummiproppar och förseglade med ett avrivningslock i aluminium/polypropen. Varje injektionsflaska för engångsbruk innehåller en uttagbar volym om minst 5 ml injektions-/infusionsvätska.

Varje kartong innehåller 10 flaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast för engångsbruk, all oanvänd lösning ska kasseras.
Läkemedel med synliga partiklar eller missfärgning ska inte användas.
Brivaracetam injektions-/infusionsvätska är fysikaliskt kompatibel och kemiskt stabil när den blandas med följande spädningsvätskor.

Spädningsvätskor
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning
- Ringer-laktat injektionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/022

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 9 oktober 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipelförpackning: 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/004 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING INOM MULTIPELFÖRPACKNING (3 FÖRPACKNINGAR MED 56 FILMDRAGERADE TABLETTER) (UTAN BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

56 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, säljs inte separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIG ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg tabletter
brivaracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Kalenderdagar: Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

(ej för förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 25 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 25 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipelförpackning: 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/008 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING INOM MULTIPELFÖRPACKNING (3 FÖRPACKNINGAR MED 56 FILMDRAGERADE TABLETTER) (UTAN BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 25 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

56 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, säljs inte separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 25 mg tabletter
brivaracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Kalenderdagar: Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

(ej för förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 50 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 50 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipelförpackning: 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/012 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING INOM MULTIPELFÖRPACKNING (3 FÖRPACKNINGAR MED 56 FILMDRAGERADE TABLETTER) (UTAN BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 50 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

56 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, säljs inte separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 50 mg tabletter
brivaracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Kalenderdagar: Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

(ej för förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 75 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 75 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipelförpackning: 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/016 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING INOM MULTIPELFÖRPACKNING (3 FÖRPACKNINGAR MED 56 FILMDRAGERADE TABLETTER) (UTAN BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 75 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

56 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, säljs inte separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 75 mg tabletter
brivaracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Kalenderdagar: Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

(ej för förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 100 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 100 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipelförpackning: 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/020 168 (3 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING INOM MULTIPELFÖRPACKNING (3 FÖRPACKNINGAR MED 56 FILMDRAGERADE TABLETTER) (UTAN BLUEBOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 100 mg filmdragerade tabletter
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och vattenfri laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Utelämnas från kartonger med 14 filmdragerade tabletter)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

56 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, säljs inte separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 100 mg tabletter
brivaracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma S.A. (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Kalenderdagar: Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

(ej för förpackningar med 14 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH INRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG /FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg/ml oral lösning
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml oral lösning innehåller 10 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller flytande sorbitol (E420), propylenglykol (E1520) och metylparahydroxibensoat (E218).
Se bipacksedeln för ytterligare information. *(Endast för yttre kartong)*

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

300 ml oral lösning.
Två doseringssprutor för oral administrering (5 ml och 10 ml) med 2 adaptrar ingår i förpackningen.
Fråga din läkare om vilken av sprutorna du ska använda.
Sprutor 10 ml och 5 ml *(som färgade symboler – endast för den yttre kartongen)*

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Öppnad flaska ska användas inom 8 månader.
Öppningsdatum *(Endast för yttre kartong)*

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60 *(adress endast för yttre kartong)*
B-1070 Bruxelles
Belgien *(namn och adress endast för den yttre kartongen, logotyp på kartongen och etiketten)*

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/021

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

briviact 10 mg/ml *(Endast för yttre kartong)*

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *(Endast för yttre kartong)*

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

(Endast för yttre kartong)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
brivaracetam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg brivaracetam.
En flaska med 5 ml innehåller 50 mg brivaracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumacetat (trihydrat), koncentrerad ättiksyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

50 mg/5 ml
10 flaskor injektions-/infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1073/022

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motivering för att inte införa punktskrift har accepterats.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Briviact 10 mg/ml injektion/infusion
brivaracetam
IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Briviact är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Briviact
3. Hur du tar Briviact
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Briviact ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Briviact är och vad det används för

Vad Briviact är
Briviact innehåller den aktiva substansen brivaracetam. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas "antiepileptika". Dessa läkemedel används för att behandla epilepsi.

Vad Briviact används för
- Briviact används till vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.
- Det används för att behandla en typ av epilepsi som ger partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.
- Partiella anfall är anfall som till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan. Dessa partiella anfall kan sprida sig och omfatta större områden på båda sidor av hjärnan - detta kallas en ”sekundär generalisering”.
- Du har fått detta läkemedel för att minska antalet kramper (anfall) du får. Briviact används tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi.

2. Vad du behöver veta innan du tar Briviact

Ta inte Briviact:
- om du är allergisk mot brivaracetam, andra liknande kemiska föreningar som levetiracetam eller piracetam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Briviact.
- om du någonsin har haft ett svårt hudutslag eller hudfjällning, blåsor och/eller munsår efter att du tagit Briviact.
  Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats i samband med behandling med Briviact. Sluta att ta Briviact och sök omedelbart vård om du märker något av de symtom som är förknippade med dessa allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Briviact om:
- du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi såsom Briviact har haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får någon av dessa tankar, kontakta omedelbart läkare.
- du har problem med levern. Din läkare kan behöva justera din dos.

Barn
Briviact rekommenderas inte till barn under 2 års ålder.

Andra läkemedel och Briviact
Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska särskilt berätta för din läkare om du tar något av nedanstående läkemedel eftersom din läkare kan behöva justera din dos av Briviact:
- Rifampicin – ett läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner.
- Johannesört (även kallat *Hypericum perforatum*) – ett naturläkemedel som används för att behandla nedstämdhet, ångest och även andra tillstånd.

Briviact med alkohol
- Det rekommenderas inte att kombinera detta läkemedel med alkohol.
- Om du dricker alkohol när du tar Briviact kan de negativa effekterna av alkohol öka.

Graviditet och amning
Kvinnor som kan bli gravida ska diskutera användning av preventivmedel med läkaren.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Briviact rekommenderas inte om du är gravid, eftersom effekterna av Briviact på graviditeten och det ofödda barnet inte är kända.
Det rekommenderas inte att du ammar ditt barn medan du använder Briviact eftersom Briviact passerar över i bröstmjölk.

Sluta inte behandlingen utan att tala med din läkare först. Att sluta ta detta läkemedel kan öka antalet anfall och skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner
- Du kan känna dig sömnig, yr eller trött när du tar Briviact.
- Dessa effekter är mer troliga i början av behandlingen eller efter en dosökning.
- Du ska inte köra, cykla eller använda verktyg eller maskiner förrän du vet hur läkemedlet påverkar dig.

Briviact innehåller laktos och natrium
Briviact filmdragerade tabletter innehåller
- laktos (en typ av socker - Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.
- natrium - Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Briviact

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Andra former av detta läkemedel kan vara mer lämpliga för vissa patienter, t.ex. barn (om tabletterna till exempel inte kan sväljas hela); fråga läkare eller apotekspersonal.

Du kommer att ta Briviact tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi.

Hur mycket du ska ta
Din läkare beräknar den korrekta dagliga dosen åt dig. Ta den dagliga dosen fördelad på två lika stora doser, med cirka 12 timmars mellanrum.

Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna
- Den rekommenderade dosen är från 25 mg till 100 mg och tas två gånger om dagen. Din läkare kan senare besluta att justera din dos för att hitta den bästa dosen för dig.

Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg
- Den rekommenderade dosen är från 0,5 mg till 2 mg per kilo kroppsvikt och tas två gånger om dagen. Din läkare kan senare besluta att justera din dos för att hitta den bästa dosen för dig.

Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg
- Den rekommenderade dosen är från 0,5 mg till 2,5 mg per kilo kroppsvikt och tas två gånger om dagen. Barnets läkare kan senare besluta att justera barnets dos för att hitta den bästa dosen för barnet.

Personer med leverproblem
- För ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt för vuxna är den högsta dosen 75 mg två gånger om dagen.
- För ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg är den högsta dosen 1,5 mg för varje kilo kroppsvikt två gånger om dagen.
- För barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg är den högsta dosen 2 mg för varje kilo kroppsvikt två gånger om dagen.

Hur Briviact tabletter ska tas
- Svälj tabletterna hela med ett glas vätska.
- Läkemedlet kan tas med eller utan mat.

Hur länge Briviact ska tas
Briviact är en långtidsbehandling - fortsätt att ta Briviact tills din läkare säger till dig att sluta.

Om du har tagit för stor mängd av Briviact
Om du har tagit mer Briviact än du borde, tala med din läkare. Du kan känna dig yr och sömnig. Du kan också ha något av följande symtom: illamående, en känsla av att ”det snurrar”, problem med att hålla balansen, ångest, kraftig trötthet, irritabilitet, aggressivt beteende, sömnsvårigheter, depression, tankar på eller försök att skada dig själv eller begå självmord.

Om du har glömt att ta Briviact
- Om du missar en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.
- Ta sedan nästa dos vid den tid du normalt skulle ta den.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.
- Om du är osäker på hur du ska göra, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Briviact
- Sluta inte ta detta läkemedel om inte din läkare har sagt att du ska göra det. Om behandlingen avslutas kan antalet anfall som du får öka.
- Om din läkare ber dig att sluta ta detta läkemedel kommer dosen att sänkas gradvis. Detta bidrar till att förhindra att dina anfall kommer tillbaka eller blir värre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
- Känsla av sömnighet eller yrsel.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- Influensa
- Känna sig mycket trött (utmattning)
- Kramper, en känsla av att "det snurrar" (vertigo)
- Illamående och kräkningar, förstoppning
- Depression, ångest, sömnsvårigheter (insomni), irritabilitet
- Infektioner i näsa och svalg (så som "vanlig förkylning"), hosta
- Minskad aptit

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
- Allergiska reaktioner
- Onormala tankar och/eller förlorad kontakt med verkligheten (psykotisk sjukdom), aggressivt beteende, upprördhet (oro)
- Tankar på eller försök att skada dig själv eller begå självmord: berätta genast för din läkare
- En minskning av vita blodkroppar (så kallad ”neutropeni”) – visas i blodprover.

Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare
- Ett utbrett utslag med blåsor och hudfjällning, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom)

Ytterligare biverkningar hos barn

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- rastlöshet och överaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Briviact ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är brivaracetam.
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg eller 100 mg brivaracetam.

Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna:
Kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, betadex, vattenfri laktos, magnesiumstearat

Dragering:
- 10 mg filmdragerade tabletter: poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol (3350), talk.
- 25 mg filmdragerade tabletter: poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol (3350), talk, gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).
- 50 mg filmdragerade tabletter: poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol (3350), talk, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).
- 75 mg filmdragerade tabletter: poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol (3350), talk, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).
- 100 mg filmdragerade tabletter: poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol (3350), talk, gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Briviact 10 mg är vita till benvita, runda, filmdragerade tabletter med diametern 6,5 mm och har ”u 10” präglat på ena sidan.
Briviact 25 mg är grå, ovala, filmdragerade tabletter med storleken 8,9 mm x 5,0 mm och har ”u 25” präglat på ena sidan.
Briviact 50 mg är gula, ovala, filmdragerade tabletter med storleken 11,7 mm x 6,6 mm och har ”u 50” präglat på ena sidan.
Briviact 75 mg är lila, ovala, filmdragerade tabletter med storleken 13,0 mm x 7,3 mm och har ”u 75” präglat på ena sidan.
Briviact 100 mg är gröngrå, ovala, filmdragerade tabletter med storleken 14,5 mm x 8,1 mm och har ”u 100” präglat på ena sidan.

Briviact tabletter är förpackade i blister och levereras i pappkartonger innehållande antingen 14, 56, 14 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter eller i multipelförpackning innehållande 168 (3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter.
Alla förpackningar finns i PVC/PCTFE - Aluminiumblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

Tillverkare
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgien.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu

Bipacksedel: Information till patienten

Briviact 10 mg/ml oral lösning
brivaracetam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Briviact är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Briviact
3. Hur du tar Briviact
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Briviact ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Briviact är och vad det används för

Vad Briviact är
Briviact innehåller den aktiva substansen brivaracetam. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas "antiepileptika". Dessa läkemedel används för att behandla epilepsi.

Vad Briviact används för
- Briviact används till vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.
- Det används för att behandla en typ av epilepsi som ger partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.
- Partiella anfall är anfall som till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan. Dessa partiella anfall kan sprida sig och omfatta större områden på båda sidor av hjärnan - detta kallas en "sekundär generalisering".
- Du har fått detta läkemedel för att minska antalet kramper (anfall) du får.
- Briviact används tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi.

2. Vad du behöver veta innan du tar Briviact

Ta inte Briviact:
- om du är allergisk mot brivaracetam, andra liknande kemiska föreningar som levetiracetam eller piracetam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Briviact.
- om du någonsin har haft ett svårt hudutslag eller hudfjällning, blåsor och/eller munsår efter att du tagit Briviact.
  Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats i samband med behandling med Briviact. Sluta att ta Briviact och sök omedelbart vård om du märker något av de symtom som är förknippade med dessa allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Briviact om:
- du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi såsom Briviact har haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får någon av dessa tankar, kontakta omedelbart läkare.

- du har problem med levern – din läkare kan behöva justera din dos.

Barn
Briviact rekommenderas inte till barn under 2 års ålder.

Andra läkemedel och Briviact
Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska särskilt berätta för din läkare om du tar något av nedanstående läkemedel eftersom din läkare kan behöva justera din dos av Briviact:
- Rifampicin – ett läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner.
- Johannesört (även kallat *Hypericum perforatum*) – ett naturläkemedel som används för att behandla nedstämdhet, ångest och även andra tillstånd.

Briviact med alkohol
Det rekommenderas inte att kombinera detta läkemedel med alkohol.
- Om du dricker alkohol när du tar Briviact kan de negativa effekterna av alkohol öka.

Graviditet och amning
Kvinnor som kan bli gravida ska diskutera användning av preventivmedel med läkaren.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Briviact rekommenderas inte om du är gravid, eftersom effekterna av Briviact på graviditeten och det ofödda barnet inte är kända.
Det rekommenderas inte att du ammar ditt barn medan du använder Briviact eftersom Briviact passerar över i bröstmjölk.

Sluta inte behandlingen utan att tala med din läkare först. Att sluta ta detta läkemedel kan öka antalet anfall och skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner
- Du kan känna dig sömnig, yr eller trött när du tar Briviact.
- Dessa effekter är mer troliga i början av behandlingen eller efter en dosökning.
- Du ska inte köra, cykla eller använda verktyg eller maskiner förrän du vet hur läkemedlet påverkar dig.

Briviact oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat, natrium, sorbitol och propylenglykol
- Metylparahydroxibensoat (E218): Detta kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).
- Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.
- Sorbitol (E420) (en typ av socker): Detta läkemedel innehåller 168 mg sorbitol per milliliter. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) inte tål vissa sockerarter, eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.
- Propylenglykol (E1520): Detta läkemedel innehåller högst 5,5 mg propylenglykol per milliliter.

3. Hur du tar Briviact

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du kommer att ta Briviact tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi.

Hur mycket du ska ta

Din läkare beräknar den korrekta dagliga dosen åt dig. Ta den dagliga dosen fördelad på två lika stora doser, med cirka 12 timmars mellanrum.

Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna

- Den rekommenderade dosen är från 25 mg till 100 mg och tas två gånger om dagen. Din läkare kan senare besluta att justera din dos för att hitta den bästa dosen för dig.

Tabellen nedan ger bara exempel på doser man kan ta och vilken spruta man ska använda. Din läkare beräknar den korrekta dosen åt dig och vilken spruta du ska använda, beroende på hur mycket du väger.

Dos i ml som ska tas två gånger dagligen och vilken doseringsspruta som ska användas - för ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna:

Vikt	**Dos i ml (som motsvarar 25 mg)**	**Dos i ml (som motsvarar 50 mg)**	**Dos i ml (som motsvarar 75 mg)**	**Dos i ml (som motsvarar 100 mg)**
50 kg eller mer	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
	Använd doseringssprutan på 5 ml (blåa graderingsmärken)		**Använd doseringssprutan på 10 ml (svarta graderingsmärken)**	

Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg

- Den rekommenderade dosen är från 0,5 mg till 2 mg per kilo kroppsvikt och tas två gånger om dagen. Din läkare kan senare besluta att justera din dos för att hitta den bästa dosen för dig.

Tabellen nedan ger bara exempel på doser man kan ta och vilken spruta man ska använda. Din läkare beräknar den korrekta dosen åt dig och vilken spruta du ska använda, beroende på hur mycket du väger.

Dos i ml som ska tas två gånger dagligen och vilken doseringsspruta som ska användas - för ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg:

Vikt	**Dos i ml (som motsvarar 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)**	**Dos i ml (som motsvarar 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)**	**Dos i ml (som motsvarar 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)**	**Dos i ml (som motsvarar 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*
	Använd doseringssprutan på 5 ml (blåa graderingsmärken)		**För volymer mellan 0,5 ml och 5 ml, användoseringssprutan på 5 ml (blåa graderingsmärken).** *** För volymer över 5 ml och upp till 10 ml, användoseringssprutan på 10 ml (svarta graderingsmärken)**	

Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg

- Den rekommenderade dosen är från 0,5 mg till 2,5 mg per kilo kroppsvikt och tas två gånger om dagen. Barnets läkare kan senare besluta att justera barnets dos för att hitta den bästa dosen för barnet.

Tabellen nedan ger bara exempel på doser man kan ta och vilken spruta man ska använda. Din läkare beräknar den korrekta dosen åt dig och vilken spruta du ska använda, beroende på hur mycket du väger.

Dos i ml som ska tas två gånger dagligen och vilken doseringsspruta som ska användas - för barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg:

Vikt	Dos i ml (som motsvarar 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dos i ml (som motsvarar 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Dos i ml (som motsvarar 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dos i ml (som motsvarar 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Dos i ml (som motsvarar 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
	Använd doseringssprutan på 5 ml (blåa graderingsmärken)				

Personer med leverproblem

Om du har problem med levern

- För ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt för vuxna är den högsta dosen 75 mg två gånger om dagen.
- För ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg är den högsta dosen 1,5 mg för varje kg kroppsvikt två gånger om dagen.
- För barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg är den högsta dosen 2 mg för varje kg kroppsvikt två gånger om dagen.

Hur Briviact oral lösning ska tas

- Du kan ta Briviact oral lösning så som den är, eller späda ut den med vatten eller juice precis innan du sväljer den.
- Läkemedlet kan tas med eller utan mat.

Bruksanvisning för patienter eller vårdare:

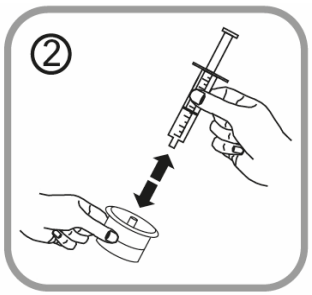
Det finns två doseringssprutor i kartongen. Fråga din läkare om vilken av sprutorna du ska använda.

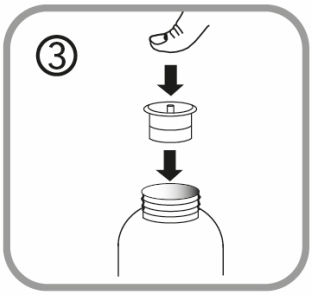
- För volymer mellan 0,5 ml och 5 ml ska du använda doseringssprutan på 5 ml (blåa graderingsmärken) som finns i kartongen för att garantera en korrekt dosering.
- För volymer över 5 ml och upp till 10 ml ska du använda doseringssprutan på 10 ml (svarta graderingsmärken) som finns i kartongen för att garantera en korrekt dosering.

5 ml doseringsspruta	10 ml doseringsspruta
Doseringssprutan på 5 ml har 2 överlappande blåa graderingsmärken i steg om 0,25 ml och i steg om 0,1 ml.	Doseringssprutan på 10 ml har svarta graderingsmärken i steg om 0,25 ml.

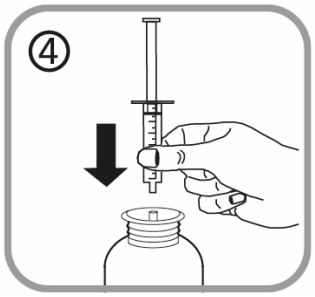
- Öppna flaskan: tryck ned locket och vrid det moturs (figur 1).

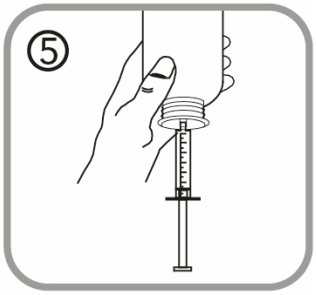
Följ dessa steg första gången du tar Briviact:
- Ta bort adaptern från doseringssprutan (figur 2).
- Sätt på adaptern på toppen av flaskan (figur 3). Se till att den sitter ordentligt på plats. Du behöver inte ta bort adaptern efter användning.



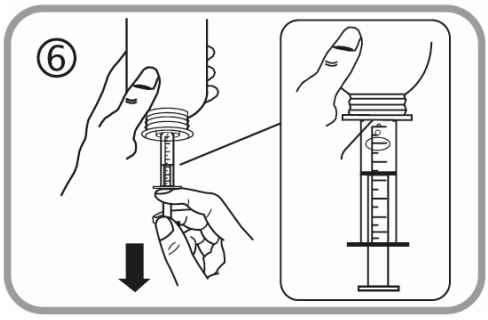


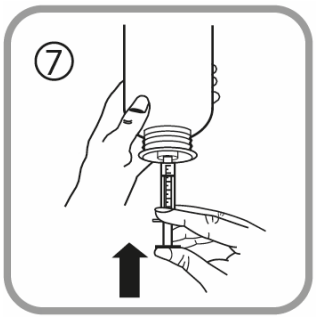
Följ dessa steg varje gång du tar Briviact:
- Sätt doseringssprutan i adapteröppningen (figur 4).
- Vänd flaskan upp och ned (figur 5).

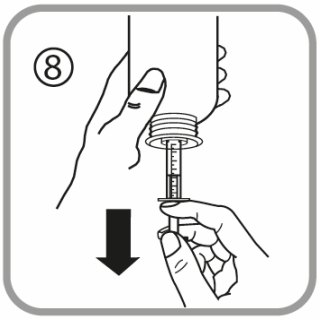




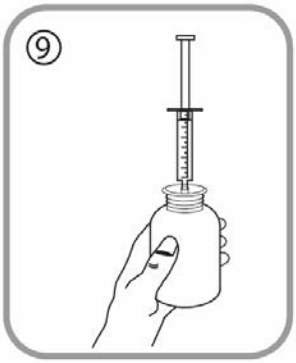
- Håll flaskan upp och ner i ena handen och använd den andra handen för att fylla doseringssprutan.
- Dra ner kolven och fyll doseringssprutan med en liten mängd lösning (figur 6).
- Tryck sedan upp kolven för att avlägsna eventuella luftbubblor (figur 7).
- Dra ner kolven till dosgraderingen för milliliter (ml) på doseringssprutan som din läkare ordinerat (figur 8). Kolven kan röra sig tillbaka uppåt i cylindern vid den första doseringen. Se därför till att hålla kolven i rätt läge tills doseringssprutan har tagits loss från flaskan.

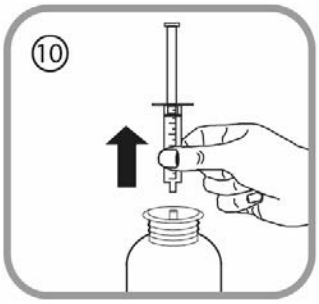




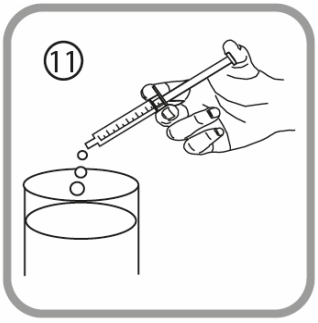


- Vänd flaskan upprätt (figur 9).
- Ta bort doseringssprutan från adaptern (figur 10).

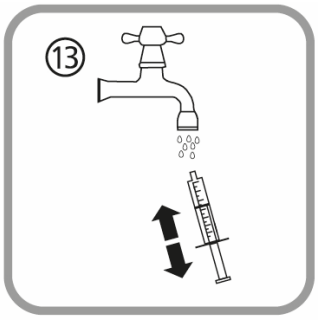




Det finns två sätt att välja hur du ska dricka läkemedlet:
- töm innehållet i sprutan i vatten (eller juice) genom att pressa ner kolven till botten av doseringssprutan (figur 11) – du måste sedan dricka allt vattnet (tillsätt bara så mycket vatten att det blir lätt att dricka) **eller**
- drick lösningen direkt från doseringssprutan utan vatten – drick hela innehållet i sprutan (figur 12).



- Stäng flaskan med skruvlocket i plast (du behöver inte ta bort adaptern).
- Rengör doseringssprutan genom att skölja med enbart kallt vatten. Dra kolven upp och ner flera gånger för att dra upp och tömma ut vattnet, utan att ta isär doseringssprutans två delar (figur 13).



- Förvara flaskan, doseringssprutan och bipacksedeln i kartongen.

Hur länge Briviact ska tas
Briviact är en långtidsbehandling - fortsätt att ta Briviact tills din läkare säger till dig att sluta.

Om du har tagit för stor mängd av Briviact
Om du har tagit mer Briviact än du borde, tala med din läkare. Du kan känna dig yr och sömnig. Du kan också ha något av följande symtom: illamående, en känsla av att ”det snurrar”, problem med att hålla balansen, ångest, kraftig trötthet, irritabilitet, aggressivt beteende, sömnsvårigheter, depression, tankar på eller försök att skada dig själv eller begå självmord.

Om du har glömt att ta Briviact
- Om du missar en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.
- Ta sedan nästa dos vid den tid du normalt skulle ta den.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.
- Om du är osäker på hur du ska göra, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Briviact
- Sluta inte ta detta läkemedel om inte din läkare har sagt att du ska göra det. Om behandlingen avslutas kan antalet anfall som du får öka.
- Om din läkare ber dig att sluta ta detta läkemedel kommer dosen att sänkas gradvis. Detta bidrar till att förhindra att dina anfall kommer tillbaka eller blir värre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
- Känsla av sömnighet eller yrsel.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- Influensa
- Känna sig mycket trött (utmattning)
- Kramper, en känsla av att ”det snurrar” (vertigo)
- Illamående och kräkningar, förstoppning
- Depression, ångest, sömnsvårigheter (insomni), irritabilitet
- Infektioner i näsa och svalg (så som ”vanlig förkylning”), hosta
- Minskad aptit

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
- Allergiska reaktioner
- Onormala tankar och/eller förlorad kontakt med verkligheten (psykotisk sjukdom), aggressivt beteende, upprördhet (oro)
- Tankar på eller försök att skada dig själv eller begå självmord: berätta genast för din läkare
- En minskning av vita blodkroppar (så kallad ”neutropeni”) – visas i blodprover.

Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare
- Ett utbrett utslag med blåsor och hudfjällning, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom)

Ytterligare biverkningar hos barn

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- Rastlöshet och överaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Briviact ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Öppnad flaska ska användas inom 8 månader.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är brivaracetam.
Varje milliliter (ml) innehåller 10 milligram (mg) brivaracetam.

Övriga innehållsämnen är: natriumcitrat, vattenfri citronsyra, metylparahydroxibensoat (E218), karmellosnatrium, sukralos, flytande sorbitol (E420), glycerol (E422), hallonsmak (propylenglykol (E1520) 90 % - 98 %), renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Briviact 10 mg/ml oral lösning är något trögflytande, klar, färglös till gulaktig vätska.

Briviact 300 ml glasflaska är förpackad i en pappkartong som också innehåller en 10 ml oral doseringsspruta av polypropen/polyetylen (svarta graderingsmärken), en 5 ml oral doseringsspruta av polypropen/polyetylen (blåa graderingsmärken) och adaptrar av polyetylen för sprutorna.

Innehavare av godkännande för försäljning
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Bipacksedel: Information till patienten

Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
brivaracetam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Briviact är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Briviact
3. Hur du använder Briviact
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Briviact ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Briviact är och vad det används för

Vad Briviact är
Briviact innehåller den aktiva substansen brivaracetam. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas "antiepileptika". Dessa läkemedel används för att behandla epilepsi.

Vad Briviact används för
- Briviact används till vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.
- Det används för att behandla en typ av epilepsi som ger partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.
- Partiella anfall är anfall som till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan. Dessa partiella anfall kan sprida sig och omfatta större områden på båda sidor av hjärnan - detta kallas en ”sekundär generalisering”.
- Du har fått detta läkemedel för att minska antalet kramper (anfall) du får.
- Briviact används tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi.

2. Vad du behöver veta innan du använder Briviact

Använd inte Briviact:
- om du är allergisk mot brivaracetam, andra liknande kemiska föreningar som levetiracetam eller piracetam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Briviact.
- om du någonsin har haft ett svårt hudutslag eller hudfjällning, blåsor och/eller munsår efter att du tagit Briviact.
  Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats i samband med behandling med Briviact. Sluta att ta Briviact och sök omedelbart vård om du märker något av de symtom som är förknippade med dessa allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Briviact om:
- du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi såsom Briviact har haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar, kontakta omedelbart läkare.

- du har problem med levern – din läkare kan behöva justera din dos.

Barn
Briviact rekommenderas inte till barn under 2 års ålder.

Andra läkemedel och Briviact
Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska särskilt berätta för din läkare om du tar något av nedanstående läkemedel eftersom din läkare kan behöva justera din dos av Briviact:
- Rifampicin – ett läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner.
- Johannesört (även kallat *Hypericum perforatum*) – ett naturläkemedel som används för att behandla nedstämdhet, ångest och även andra tillstånd.

Briviact med alkohol
Det rekommenderas inte att kombinera detta läkemedel med alkohol.
- Om du dricker alkohol när du tar Briviact kan de negativa effekterna av alkohol öka.

Graviditet och amning
Kvinnor som kan bli gravida ska diskutera användning av preventivmedel med läkaren.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Briviact rekommenderas inte om du är gravid, eftersom effekterna av Briviact på graviditeten och det ofödda barnet inte är kända.
Det rekommenderas inte att du ammar ditt barn medan du använder Briviact eftersom Briviact passerar över i bröstmjölk.

Sluta inte behandlingen utan att tala med din läkare först. Att sluta ta detta läkemedel kan öka antalet anfall och skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner
- Du kan känna dig sömnig, yr eller trött när du använder Briviact.
- Dessa effekter är mer troliga i början av behandlingen eller efter en dosökning.
- Du ska inte köra, cykla eller använda verktyg eller maskiner förrän du vet hur läkemedlet påverkar dig.

Briviact innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller 19,1 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 1 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Briviact

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du kommer att använda Briviact tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi.

- När du börjar använda detta läkemedel tar du Briviact som tabletter eller oral lösning eller får det som en injektion eller infusion.
- Briviact injektions-/infusionsvätska används under en kort tid när du inte kan ta Briviact oralt.
- Du kan växla från att ta Briviact oralt till injektions-/infusionsvätskan och tvärtom.

Hur mycket du ska få

Din läkare beräknar den korrekta dagliga dosen åt dig. Ta den dagliga dosen fördelad på två lika stora doser, med ungefär 12 timmars mellanrum.

Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna
Den rekommenderade dosen är från 25 mg till 100 mg och tas två gånger om dagen. Din läkare kan senare besluta att justera din dos för att hitta den bästa dosen för dig.

Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg
- Din läkare kan ordinera injektioner endast för några få dagar om du inte kan svälja läkemedlet.
- Den rekommenderade dosen är från 0,5 mg till 2 mg per kilo kroppsvikt och tas två gånger om dagen. Din läkare kan senare besluta att justera din dos för att hitta den bästa dosen för dig.

Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg
- Barnets läkare kan ordinera injektioner endast för några få dagar om barnet inte kan svälja läkemedlet.
- Den rekommenderade dosen är från 0,5 mg till 2,5 mg per kilo kroppsvikt och tas två gånger om dagen. Barnets läkare kan senare besluta att justera barnets dos för att hitta den bästa dosen för barnet.

Personer med leverproblem
Om du har problem med levern:
- För ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt för vuxna är den högsta dosen 75 mg två gånger om dagen.
- För ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg är den högsta dosen 1,5 mg för varje kilo kroppsvikt två gånger om dagen.
- För barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg är den högsta dosen 2 mg för varje kilo kroppsvikt två gånger om dagen.

Hur Briviact ges
Briviact ges som en injektion eller infusion i en ven av en läkare eller sjuksköterska. Läkemedlet injiceras långsamt i en ven eller ges som en infusion (dropp) under 15 minuter.

Hur länge Briviact ska användas
- Din läkare kommer att avgöra hur många dagar du kommer att få injektioner eller infusioner.
- När det gäller långtidsbehandling med Briviact kommer din läkare att be dig ta Briviact tabletter eller oral lösning.

Om du har fått för stor mängd av Briviact
Om du tror att du fått för mycket Briviact, tala genast med din läkare.

Om du slutar att använda Briviact
- Sluta inte ta detta läkemedel om inte din läkare har sagt att du ska göra det. Om behandlingen avslutas kan antalet anfall som du får öka.
- Om din läkare ber dig att sluta ta detta läkemedel kommer dosen att sänkas gradvis. Detta bidrar till att förhindra att dina anfall kommer tillbaka eller blir värre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
- Känsla av sömnighet eller yrsel.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- Influensa
- Känna sig mycket trött (utmattning)
- Kramper, en känsla av att "det snurrar" (vertigo)
- Illamående och kräkningar, förstoppning
- Smärta eller obehag vid injektions- eller infusionsstället
- Depression, ångest, sömnsvårigheter (insomni), irritabilitet
- Infektioner i näsa och svalg (så som "vanlig förkylning"), hosta
- Minskad aptit

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
- Allergiska reaktioner
- Onormala tankar och/eller förlorad kontakt med verkligheten (psykotisk sjukdom), aggressivt beteende, upprördhet (oro)
- Tankar på eller försök att skada dig själv eller begå självmord: berätta genast för din läkare
- En minskning av vita blodkroppar (så kallad ”neutropeni”) – visas i blodprover.

Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare
- Ett utbrett utslag med blåsor och hudfjällning, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom)

Ytterligare biverkningar hos barn

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- rastlöshet och överaktivitet (psykomotorisk hyperaktivitet).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Briviact ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i månaden.
- Briviact kan spädas innan det injiceras av din läkare eller sjuksköterska. I sådana fall bör det användas direkt efter utspädning.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Varje injektionsflaska med Briviact injektionsvätska får endast användas en gång (engångsbruk). Oanvänd injektionsvätska ska kasseras.
- Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning ska användas.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är brivaracetam.
- Varje ml innehåller 10 mg brivaracetam.
- Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg brivaracetam

Övriga innehållsämnen är: natriumacetat (trihydrat), koncentrerad ättiksyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska är en klar, färglös, steril lösning.
Briviact 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska 5 ml injektionsflaska är förpackad i en pappkartong med 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Slovenija
Medis, d.o.o.

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Briviact injektions-/infusionsvätska kan administreras som en bolusinjektion eller som infusion:

- Intravenös bolus: kan administreras direkt utan utspädning
- Intravenös infusion: kan ges under 15 minuter i en kompatibel spädningsvätska

Briviact kan spädas med följande lösningar: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning, eller Ringer-laktat lösning.
Varje injektionsflaska med Briviact injektions-/infusionsvätska får endast användas en gång (engångsbruk). Oanvänd injektionsvätska ska kasseras (se avsnitt 3).