

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg comprimate filmate  
Briviact 25 mg comprimate filmate  
Briviact 50 mg comprimate filmate  
Briviact 75 mg comprimate filmate  
Briviact 100 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Briviact 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

### Briviact 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

### Briviact 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

### Briviact 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

### Briviact 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

### Excipient cu efect cunoscut:

### Briviact 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține lactoză 88 mg.

### Briviact 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 25 mg conține lactoză 94 mg.

### Briviact 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține lactoză 189 mg.

### Briviact 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 75 mg conține lactoză 283 mg.

### Briviact 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză 377 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

#### Briviact 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, având diametru de 6,5 mm și marcate cu "U10" pe una dintre fețe.

#### Briviact 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare gri, având dimensiunile de 8,9 mm x 5,0 mm și marcate cu "u25" pe una dintre fețe.

#### Briviact 50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, având dimensiunile de 11,7 mm x 6,6 mm și marcate cu "u50" pe una dintre fețe.

#### Briviact 75 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare violet, având dimensiunile de 13,0 mm x 7,3 mm și marcate cu "u75" pe una dintre fețe.

#### Briviact 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare verde-gri, având dimensiunile de 14,5 mm x 8,1 mm și marcate cu "u100" pe una dintre fețe.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Briviact este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația celei mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj.

#### *Adulți*

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

#### *Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală de 50 kg sau peste*

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

#### *Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală sub 50 kg*

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Următorul tabel sintetizează dozele recomandate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste și adolescenți.

	Copii ( $\geq 4$ ani) și adolescenți $\geq 50$ kg Administrat în 2 doze împărțite în mod egal	Copii ( $\geq 4$ ani) și adolescenți $< 50$ kg Administrat în 2 doze împărțite în mod egal
Interval de dozaj terapeutic	50 - 200 mg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Doză inițială recomandată	50 mg/zi (sau 100 mg/zi)*	1 mg/kg/zi (sau 2 mg/kg/zi)*
Doză de întreținere recomandată	100 mg/zi	2 mg/kg/zi

\* În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic.

#### Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

#### Întreruperea tratamentului

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea sa treptată săptămânală cu 50 mg/zi. După o săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)*

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).  
Experiența clinică la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani este limitată.

##### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu afecțiune renală în stadiu terminal care necesită dializă. Pe baza datelor la adulți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu funcție renală deteriorată.

##### *Insuficiență hepatică*

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La adulți, se va lua în considerare o doză inițială de 50 mg/zi. La copiii și adolescenții cu greutatea corporală de 50 kg sau peste, doza inițială recomandată este de 50 mg/zi. Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La copiii și adolescenții cu greutatea corporală mai mică de 50 kg, doza inițială recomandată este de 1 mg/kg/zi. Doza maximă nu trebuie să depășească 3 mg/kg/zi. Nu sunt disponibile date clinice la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

##### *Copii cu vârsta sub 4 ani*

Siguranța și eficacitatea brivaracetam la copii cu vârsta sub 4 ani nu au fost încă stabilite.  
Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2 însă nu se pot face recomandări privind dozele.

#### Mod de administrare

Comprimatele filmate de brivaracetam trebuie administrate pe cale orală, înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, și pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitatea la substanța activă, la alți derivați de piroolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Ideație suicidală și comportament suicidal

Ideația suicidală și comportamentul suicidal au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice (MAE), inclusiv brivaracetam, în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidal. Nu se cunoaște mecanismul acestui risc, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru brivaracetam.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidală și comportament suicidal și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidală și comportament suicidal. Vezi și pct. 4.8, datele la copii și adolescenți.

##### Insuficiență hepatică

Datele clinice privind utilizarea brivaracetam la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă sunt limitate. Se recomandă ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

##### Excipienți

###### *Intoleranță la lactoză*

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

###### *Conținut de sodiu*

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conțin sodiu”.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii formale privind interacțiunile doar la adulți.

##### Interacțiuni farmacodinamice

###### *Tratament concomitent cu levetiracetam*

În studiile clinice, cu toate că datele sunt limitate, nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate (vezi pct. 5.1).

###### *Interacțiune cu alcoolul etilic*

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică între brivaracetam 200 mg monodoză și etanol 0,6 g/l perfuzie continuă la subiecții sănătoși, nu au existat interacțiuni farmacocinetice, însă brivaracetam aproape a dublat efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

##### Interacțiuni farmacocinetice

###### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii brivaracetam*

Datele *in vitro* sugerează că brivaracetam prezintă un potențial de interacțiune redus. Principala cale de metabolizare a brivaracetamului este prin hidroliză independentă de CYP. O a doua cale de metabolizare implică hidroxilarea mediată de CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut. Sunt disponibile date clinice limitate care sugerează faptul că administrarea concomitentă de canabidiol poate crește expunerea plasmatică la brivaracetam, posibil prin intermediul inhibării CYP2C19, însă relevanța clinică este incertă.

###### *Rifampicină*

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic (600 mg/zi timp de 5 zile), a redus aria de sub curba concentrației plasmatice de brivaracetam (ASC) cu 45%. Prescripții trebuie

să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

#### *MAE puternic inductoare enzimaticice*

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimaticice (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei (vezi tabelul 1).

#### *Alți inductori enzimatici*

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

#### *Efectele brivaracetam asupra altor medicamente*

Brivaracetam administrat în doze de 50 sau 150 mg/zi nu a afectat ASC a midazolamului (metabolizat de CYP3A4). Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut.

Studiile *in vitro* au arătat că brivaracetam determină o inhibare scăzută a izoformelor CYP450 sau nu le inhibă deloc cu excepția CYP2C19. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam). La testarea *in vitro* brivaracetam nu a indus CYP1A1/2, dar a indus ușor CYP3A4 și CYP2B6. Nu s-a detectat inducerea CYP3A4 *in vivo* (vezi midazolam mai sus). Nu s-a investigat inducerea CYP2B6 *in vivo* și brivaracetam poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2B6 (de exemplu efavirenz). Studiile de interacțiune pentru a determina efectele inhibitorii potențiale asupra transportorilor au concluzionat că nu au existat efecte relevante clinic *in vitro* cu excepția OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibă OAT3, jumătatea concentrației inhibitorii maxime fiind de 42 de ori mai mare decât C<sub>max</sub> la doza clinică maximă. Brivaracetam 200 mg/zi poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OAT3.

#### Medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între brivaracetam (50 mg/zi până la 200 mg/zi) și alte MAE au fost investigate în cadrul unei analize cumulate a concentrațiilor plasmatice de medicament de la toate studiile de fază 2-3 într-o analiză farmacocinetică a populației din studiile de fază 2-3, controlate placebo și în studiile dedicate privind interacțiunile între medicamente (pentru următoarele medicamente: carbamazepină, lamotrigină, fenitoină și topiramate). Efectul interacțiunilor asupra concentrației plasmatice este prezentat pe scurt în tabelul 1 (creștere indicată de simbolul „↑” și scădere indicată de simbolul „↓”, aria de sub curba concentrației plasmatice față de curba „ASC”, concentrația maximă observată exprimată ca C<sub>max</sub>).

Tabelul 1: Interacțiuni farmacocinetice între brivaracetam și alte MAE

<b>MAE administrat concomitent</b>	<b>Influența MAE asupra concentrației plasmatice de brivaracetam</b>	<b>Influența brivaracetam asupra concentrației plasmatice de MAE</b>
Carbamazepină	ASC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Carbamazepină - Nu există Carbamazepină-epoxid ↑ (Vezi mai jos) Nu sunt necesare ajustări de doză.
Clobazam	Nu există date disponibile	Nu există
Clonazepam	Nu există date disponibile	Nu există
Lacosamidă	Nu există date disponibile	Nu există
Lamotrigină	Nu există	Nu există
Levetiracetam	Nu există	Nu există
Oxcarbazepină	Nu există	Nu există (monohidroxi derivat, MHD)
Fenobarbital	ASC 19% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există
Fenitoină	ASC 21% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există <sup>a</sup> ASC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalin	Nu există date disponibile	Nu există
Topiramate	Nu există	Nu există
Acid valproic	Nu există	Nu există
Zonisamidă	Nu există date disponibile	Nu există

<sup>a</sup> bazat pe un studiu care a implicat administrarea unei doze care depășește doza terapeutică de brivaracetam de 400 mg/zi.

## Carbamazepină

Brivaracetam este un inhibitor reversibil moderat al epoxid hidrolazei care determină o concentrație crescută de epoxi-carbamazepină, un metabolit activ al carbamazepinei. În studiile controlate, concentrația plasmatică de epoxi-carbamazepină a crescut cu o medie de 37%, 62% și 98%, cu o variație minoră pentru dozele de brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi. Nu s-au observat riscuri privind siguranța. Brivaracetamul și valproatul nu au avut efect cumulativ asupra ASC pentru epoxi-carbamazepină.

## Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a brivaracetamului (100 mg/zi) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg) nu a influențat farmacocinetica nici uneia dintre substanțe. La administrarea concomitentă a brivaracetamului în doză de 400 mg/zi (dublul dozei zilnice maxime recomandate) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg), s-a observat o reducere a valorilor ASC pentru estrogen și progesteron cu 27%, respectiv 23%, fără impact asupra supresiei ovulației. Nu au existat în general modificări în profilurile concentrație-timp ale markerilor endogeni estradiol, progesteron, hormon luteinizant (LH), hormon de stimulare foliculară (FSH) și globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârstă fertilă

Medicii vor aborda aspectele de planificare familială și contracepție alături de femeile aflate la vârstă fertilă care iau brivaracetam (vezi pct. Sarcină).

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, utilizarea brivaracetamului va trebui să fie reevaluată cu atenție.

### Sarcină

#### *Risc în legătură cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general*

Pentru toate medicamentele antiepileptice, s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prezintă o prevalență a malformațiilor de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care primește tratament, a fost observată o creștere a malformațiilor atunci când a fost folosită politerapia, cu toate că gradul în care tratamentul și/sau boala subiacentă sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat. Întreruperea tratamentelor antiepileptice poate conduce la exacerbarea bolii, ceea ce ar putea dăuna mamei și fătului.

#### *Risc în legătură cu brivaracetamul*

Datele privind utilizarea brivaracetam la femeile însărcinate sunt limitate. Nu există date privind transferul placentar la oameni, însă s-a demonstrat că brivaracetam trece prin placentă la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni. Studiile efectuate la animale nu au detectat niciun potențial teratogen al brivaracetamului (vezi pct. 5.3).

În studiile clinice, brivaracetam a fost utilizat ca tratament adjuvant, iar atunci când a fost utilizat alături de carbamazepină, a indus o creștere asociată cu doza a concentrației de metabolit activ, epoxi-carbamazepină (vezi pct. 4.5). Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică a acestui efect în sarcină.

Ca măsură de precauție, brivaracetam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar din punct de vedere clinic (dacă beneficiul terapeutic al mamei depășește în mod clar riscul potențial pentru făt).

### Alăptare

Nu se cunoaște dacă brivaracetam se excretă în laptele matern uman. Studiile derulate pe șobolani au demonstrat că brivaracetam se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.3). Se va decide dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu brivaracetam, luând în considerare beneficiul pe care îl aduce medicamentul mamei. În cazul administrării concomitente de brivaracetam și carbamazepină, cantitatea de epoxi-carbamazepină excretată în laptele matern ar putea crește. Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică.

### Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul brivaracetamului asupra fertilității la oameni. La șobolani, brivaracetam nu a avut efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brivaracetam are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta somnolență, amețeală și alte simptome la nivelul sistemului nervos central (SNC). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se vor familiariza cu efectele brivaracetamului asupra capacității lor de a desfășura astfel de activități.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (<10%), în cazul administrării brivaracetam, au fost: somnolență (14,3%) și amețeală (11,0%). Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Somnolența și oboseala (8,2%) au fost raportate cu o incidență mai mare odată cu creșterea dozei.

Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 3,5%, 3,4% și 4,0% pentru pacienții randomizați la brivaracetam la doze de 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi și 1,7% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu brivaracetam au fost amețeala (0,8%) și convulsiile (0,8%).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei bazei de date referitoare la siguranță a trei studii controlate cu placebo, cu doză fixă, la subiecți cu vârsta  $\geq 16$  ani, sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse raportate în studiile clinice
<b>Infecții și infestări</b>	Frecvente	Gripă
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	Mai puțin frecvente	Neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	hipersensibilitate de tip I
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvente	scăderea poftei de mâncare
<b>Tulburări psihice</b>	Frecvente	depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	ideație suicidală, tulburări psihice, agresivitate, agitație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	amețeală, somnolență
	Frecvente	convulsie, vertij
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	infecții ale căilor respiratorii superioare, tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Frecvente	greață, vărsături, constipație
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	Oboseală

##### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenia a fost raportată la 0,5% (6/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0% (0/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Patru dintre acești subiecți prezentau valori scăzute ale neutrofilelor la momentul inițial și au prezentat o scădere suplimentară a numărului de neutrofile după inițierea tratamentului cu brivaracetam. Niciunul dintre cele 6 cazuri de neutropenie nu a fost sever, nu a necesitat tratament special și nu a condus la întreruperea tratamentului cu brivaracetam și niciunul nu a prezentat infecții asociate.



Ideația suicidară a fost raportată la 0,3% (3/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0,7% (3/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice derulate pe termen scurt la pacienții epileptici tratați cu brivaracetam, nu au existat cazuri de sinucidere și tentative de suicid, însă ambele au fost raportate în studii de extensie deschise (vezi pct. 4.4).

Reacții sugestive pentru hipersensibilitate imediată (de tip I) au fost raportate la un număr mic de pacienți tratați cu brivaracetam (9/3022) în timpul studiilor clinice.

### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al brivaracetamului observat la copii a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți. În studiile cu regim deschis, necontrolate, pe termen lung, ideația suicidară a fost raportată la 4,7% din pacienții copii și adolescenți (mai frecvent la adolescenți), comparativ cu 2,4% din adulți, iar tulburările comportamentale au fost raportate la 24,8% din pacienții copii și adolescenți, comparativ cu 15,1% din adulți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la încetarea administrării medicației de studiu. O reacție adversă suplimentară raportată la copii a fost hiperactivitatea psihomotorie (4,7%).

Există date limitate privind siguranța, în studiile deschise la copii cu vârsta între 1 lună și <4 ani. Datele disponibile cu privire la dezvoltarea neurologică la copiii cu vârsta <4 ani sunt limitate. Nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

### Vârstnici

Dintre cei 130 pacienți vârstnici, înrolați în programul de dezvoltare de fază 2/3 cu brivaracetam (44 cu epilepsie), 100 aveau vârsta de 65-74 ani, iar 30 aveau vârsta de 75-84 ani. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici pare a fi similar cu cel observat la pacienții adulți mai tineri.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Experiența clinică în ceea ce privește supradozajul cu brivaracetam la om este limitată. Somnolența și amețeala au fost raportate la un voluntar sănătos la care s-a administrat o singură doză de 1400 mg de brivaracetam.

### Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu brivaracetam. Tratamentul administrat în cazul unui supradozaj trebuie să includă măsuri generale de susținere. Deoarece mai puțin de 10% din brivaracetam se elimină în urină, nu se preconizează că hemodializa va îmbunătăți semnificativ clearance-ul brivaracetamului (vezi pct. 5.2).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX23

### Mecanism de acțiune

Brivaracetam manifestă o afinitate înaltă și selectivă pentru proteina 2A din veziculele sinaptice (SV2A), o glicoproteină transmembranară prezentă la nivel presinaptic în neuroni și în celule endocrine. Cu toate că rămâne ca rolul exact al acestei proteine să fie elucidat, s-a demonstrat că modulează exocitoza neurotransmițătorilor. Legarea la SV2A este considerată principalul mecanism de activitate anticonvulsivantă a brivaracetamului.

## Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea brivaracetam ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale (POS) a fost stabilită în 3 studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doze fixe, multicentrice, la pacienți cu vârsta de 16 ani și peste. În aceste studii, doza zilnică de brivaracetam a variat între 5 și 200 mg/zi. Toate studiile au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 12 săptămâni, fără creștere treptată a dozelor. Din cei 1558 pacienți ce au primit medicamente în cadrul studiului, 1099 au primit brivaracetam.

Criteriile de înrolare în studiu impuneau ca pacienții să prezinte convulsii necontrolate cu debut parțial în ciuda tratamentului cu 1 sau 2 MAE concomitente. În cursul perioadei inițiale, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut cel puțin 8 crize convulsive parțiale. Criteriile de evaluare finală principale, din studiile de fază3, au fost reducerea procentuală a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de placebo și proporția respondenților 50% pe baza unei reduceri de 50% a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial.

Cele mai frecvente MAE, luate la momentul intrării în studiu, au fost carbamazepină (40,6%), lamotrigină (25,2%), valproat (20,5%), oxcarbazepină (16,0%), topiramă (13,5%), fenitoină (10,2%) și levetiracetam (9,8%). Frecvența mediană a crizelor la momentul inițial, în cele 3 studii, a fost de 9 crize convulsive per 28 de zile. Pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 23 ani.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. În general, brivaracetamul administrat în doze cuprinse între 50 mg/zi și 200 mg/zi, a fost eficace ca tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste.

Tabelul 2: Rezultatele cheie de eficacitate privind frecvența crizelor convulsive parțiale pe o perioadă de 28 de zile

Studiu	Placebo	Brivaracetam * Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
<b>Studiul N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n=96	n=101		
Proporția respondenților 50%	16,7	32,7* (p=0,0015)	~	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studiul N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Proporția respondenților 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studiul N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
Proporția respondenților 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pacienți randomizați care au primit cel puțin 1 doză de medicament investigat

~ Doze nestudiate

\* Semnificativ statistic

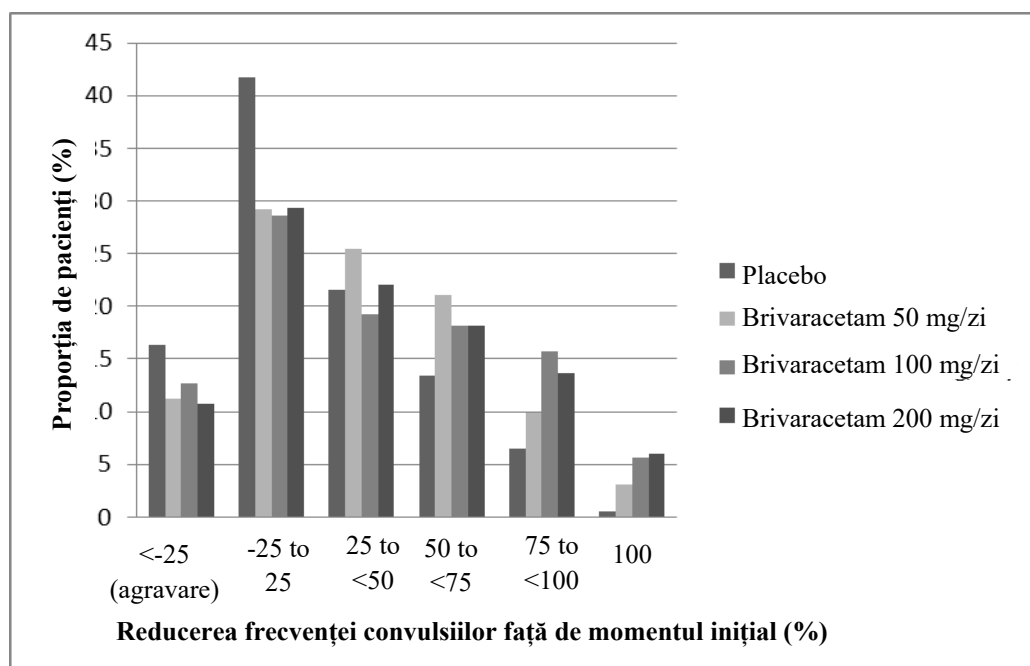
<sup>(1)</sup>Aproximativ 20% dintre pacienți au primit levetiracetam concomitent <sup>(2)</sup>Rezultatul principal pentru N01252 nu a atins semnificație statistica pe baza procedurii de testare secvențială. Doza de 100 mg/zi a fost semnificativă nominal.

În studiile clinice, reducerea frecvenței crizelor față de placebo a fost mai mare în cazul dozei de 100 mg/zi față de doza de 50 mg/zi. Brivaracetam 50 mg/zi și 100 mg/zi au prezentat un profil de siguranță similar, inclusiv evenimente adverse feritoare la SNC și cu utilizarea de lungă durată, cu excepția unei creșteri dependente de doză, a incidenței somnolenței și oboselii.

Figura 1 prezintă procentul de pacienți (excluzând pacienții tratați concomitent cu levetiracetam) în funcție de categoria de reducere a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial, timp de 28 de zile, în toate cele 3 studii. Pacienții cu o creștere de peste 25% a crizelor cu debut parțial sunt prezentați în stânga în categoria „agravată”. Pacienții cu o îmbunătățire a reducerii procentuale a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial sunt indicați în cele 4 categorii localizate cel mai în dreapta. Procentele de pacienți cu o

reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor au fost de 20,3%, 34,2%, 39,5%, și 37,8% pentru placebo, 50 mg/zi, 100 mg/zi și respectiv 200 mg/zi.

Figura 1: Procent de pacienți per categorie de răspuns la crize convulsive pentru brivaracetam și placebo timp de 12 săptămâni în toate cele trei studii pivot, dublu-orb



Într-o analiză cumulată a celor trei studii pivot, nu s-au observat diferențe de eficacitate (măsurată ca rată a respondenților 50%) în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi, la administrarea concomitentă a brivaracetamului cu MAE inductoare sau neinductoare. În studiile clinice, 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) și 4,0% (10/249) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi nu au mai prezentat crize în perioada de tratament de 12 săptămâni comparativ cu 0,5% (2/418) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Îmbunătățirea prin reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor timp de 28 de zile a fost observată la pacienții tratați cu brivaracetam care aveau convulsii de tip IC (convulsii tonico-clonice generalizate secundare) la momentul inițial, (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) și 82,1% (n=75) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi comparativ cu 33,3% (n=115) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Nu s-a stabilit eficacitatea brivaracetamului în monoterapie. Nu se recomandă utilizarea brivaracetamului în monoterapie.

#### Tratamentul cu levetiracetam

În două studii randomizate, controlate placebo, de fază 3, levetiracetam a fost administrat ca MAE concomitent la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate că numărul de subiecți este limitat, nu s-au observat beneficii ale brivaracetam față de placebo la pacienții care iau concomitent levetiracetam, care poate reflecta competiție la locul de legare al SV2A. Nu s-au observat probleme suplimentare privind siguranța și tolerabilitatea.

Într-un al treilea studiu, o analiză pre-specificată a demonstrat eficacitate față de placebo pentru dozele de 100 mg/zi și 200 mg/zi la pacienții cu expunere anterioară la levetiracetam. Eficacitatea inferioară observată la acești pacienți comparativ cu pacienții netratați anterior cu levetiracetam a fost probabil din cauza numărului mai mare de medicamente antiepileptice anterior utilizate și a frecvenței crizelor față de momentul inițial.

### *Vârstnici (peste 65 de ani)*

Cele trei studii pivot, dublu-orb, placebo-controlate, au inclus 38 de pacienți vârstnici, cu vârsta între 65 și 80 de ani. Cu toate că datele sunt limitate, eficacitatea a fost similară cu cea a subiecților mai tineri.

### *Studii de extensie deschise*

În toate studiile, 81,7% dintre pacienții care au încheiat studiile randomizate au fost înrolați în studiile de extensie deschise, de lungă durată. De la intrarea în studiile randomizate, 5,3% dintre subiecții expuși la brivaracetam timp de 6 luni (n=1.500) nu au prezentat crize convulsive, comparativ cu 4,6% și 3,7% dintre subiecții expuși timp de 12 luni (n=1.188), respectiv 24 luni (n=847). Deoarece o mare parte din subiecți (26%) au întrerupt studiile deschise din cauza lipsei de eficacitate, a apărut o problemă de selecție pacienții rămași în studiu răspunzând mai bine decât cei care au terminat prematur.

La pacienții monitorizați în studiile de extensie deschise, timp de 8 ani, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile controlate cu placebo, derulate pe termen scurt.

### Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 4 ani și peste, crizele convulsive parțiale prezintă expresii clinice similare cu cele ale adolescenților și adulților. Experiența utilizării medicamentelor antiepileptice sugerează că rezultatele studiilor de eficacitate efectuate la adulți pot fi extrapolate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste, cu condiția stabilirii ajustării dozelor la copii și adolescenți și a demonstrării siguranței (vezi pct. 5.2 și 4.8). Dozele pentru pacienții cu vârste începând de la 4 ani au fost definite utilizând ajustări ale dozelor bazate pe greutatea corporală, care au fost stabilite pentru a atinge concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulții cărora li s-au administrat doze eficiente (vezi pct. 5.2).

Un studiu de siguranță pe termen lung, necontrolat, în regim deschis a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și sub 16 ani) care au continuat tratamentul după finalizarea studiului FC (vezi pct. 5.2) și copiii înrolați direct în studiul de siguranță. Copiilor care s-au înrolat direct li s-a administrat brivaracetam cu doză inițială de 1 mg/kg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la 5 mg/kg/zi prin dublarea dozei la intervale de o săptămână. Niciun copil nu a primit o doză mai mare de 200 mg/zi. Pentru copiii cu o greutate corporală de 50 kg sau peste, doza inițială de brivaracetam a fost de 50 mg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la un maximum de 200 mg/zi prin creșteri săptămânale de 50 mg/zi.

Din studiile de siguranță și FC în regim deschis, grupate, efectuate în terapia adjuvantă, la 149 copii cu crize convulsive parțiale (POS) s-a administrat brivaracetam, dintre care 116 au fost tratați timp de  $\geq 6$  luni, 107 timp de  $\geq 12$  luni, 58 timp de  $\geq 24$  luni și 28 timp de  $\geq 36$  luni.

Nu s-au stabilit eficacitatea și tolerabilitatea brivaracetam la copii cu vârsta sub 4 ani (vezi pct. 4.2).

Brivaracetam a fost evaluat la acești pacienți într-un studiu farmacocinetic deschis, de scurtă durată și într-un studiu deschis în derulare, la 16 subiecți cu vârste cuprinse între 1 lună și <4 ani (vezi pct. 5.2).

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o amânare a obligației de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu brivaracetam la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu epilepsie cu crize convulsive parțiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Brivaracetam comprimate filmate, soluție orală și soluție pentru injecție intravenoasă prezintă aceeași ASC, în timp ce concentrația plasmatică maximă este ușor mai mare după administrarea intravenoasă. Brivaracetam prezintă farmacocinetică liniară și independentă de timp, cu variabilitate intra- și interindividuală mică și absorbție completă, legare foarte redusă de proteine, excreție renală după metabolizare extinsă și metaboliți inactivi farmacologic.

### Absorbție

Brivaracetam se absoarbe rapid și complet după administrarea orală, iar biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%.  $t_{max}$  median pentru comprimatele luate fără alimente este de 1 oră (intervalul  $t_{max}$  este de 0,25 până la 3 ore).

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în lipide a încetinit rata de absorbție ( $t_{max}$  median 3 h) și a redus concentrația plasmatică maximă (cu 37% mai mică) de brivaracetam, în timp ce mărimea absorbției nu s-a modificat.

## Distribuție

Brivaracetam se leagă slab ( $\geq 20\%$ ) de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție este de 0,5 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei din organism.

Datorită lipofilicității sale (Log P), brivaracetam prezintă o permeabilitate ridicată prin membrana celulară.

## Metabolizare

Brivaracetam este metabolizat, în principal, prin hidroliza grupării amidă conducând la formarea acidului carboxilic corespunzător (eliminare aproximativ 60%) și, secundar, prin hidroxilarea catenei laterale propil (eliminare aproximativ 30%). Hidroliza grupării amidă care conduce la metabolizarea acidului carboxilic (34% din doză în urină) este susținută de amidaza hepatică și extrahepatică. *In vitro*, hidroxilarea brivaracetamului este mediată în principal de CYP2C19. Ambii metaboliți sunt metabolizați mai departe, formând un acid hidroxilat comun, format, în principal, prin hidroxilarea catenei laterale propil a metabolitului acidului carboxilic (în principal de către CYP2C9). *In vivo*, la subiecții umani cu mutații ineficace ale CYP2C19, producția de hidroxi-metabolit scade de 10 ori în timp ce cea a brivaracetamului a crescut cu 22% sau 42% la persoanele cu una sau ambele alele mutante. Cei trei metaboliți nu sunt activi farmacologic.

## Eliminare

Brivaracetam se elimină în principal prin metabolizare și prin excreție în urină. Peste 95% din doză, inclusiv metaboliți, se excretă în urină în 72 de ore de la administrare. Mai puțin de 1% din doză se excretă în materii fecale și mai puțin de 10% din brivaracetam se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal ( $t_{1/2}$ ) este de aproximativ 9 ore. S-a estimat un clearance plasmatic total la pacienți de 3,6 L/h.

## Liniaritate

Farmacocinetica este proporțională cu doza de la 10 mg până la cel puțin 600 mg.

## Interacțiuni cu alte medicamente

Brivaracetam este eliminat prin multiple căi, inclusiv excreția renală, hidroliza nemediată de CYP și oxidările mediate de CYP. *In vitro*, brivaracetamnu este un substrat al glicoproteinei-P umane (gp-P), nici al proteinelor de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP) 1 și 2, și probabil nici polipeptidul transportor anionic organic 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3.

Testele *in vitro* au indicat că eliminarea brivaracetamului nu ar trebui să fie afectată semnificativ de nici un CYP (de ex. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 și 3A4) sau de inhibitori.

*In vitro*, brivaracetam nu a fost un inhibitor al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, sau al transportatorilor P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OCT1 la concentrații relevante clinic. *In vitro*, brivaracetam nu a indus CYP1A2.

## Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici (65 de ani și peste)*

Într-un studiu derulat pe subiecți vârstnici (65-79 ani; cu un clearance al creatininei de 53 până la 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) care au primit brivaracetam 400 mg/zi, administrat de două ori pe zi (bid), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brivaracetam a fost de 7,9 ore și de 9,3 ore în grupele de vârstă de 65 până la 75, respectiv <75 ani. Clearance-ul plasmatic al brivaracetamului la starea de echilibru a fost similar (0,76 ml/min/kg) cu cel al subiecților masculini tineri sănătoși (0,83 ml/min/kg). (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Un studiu derulat pe subiecți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și care nu necesită dializă) a indicat că ASC plasmatică a brivaracetamului a crescut moderat (+21%) comparativ cu subiecții de control sănătoși, în timp ce ASC pentru metaboliții acid hidroxi și hidroxiacid a crescut de 3-, 4-, respectiv 21 de ori. Clearance-ul renal al acestor metaboliți non-activi a scăzut de 10 ori. Metabolitul hidroxiacid nu a indicat probleme de siguranță în studiile non-clinice. Brivaracetam nu a fost studiat la pacienții sub hemodializă (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență hepatică*

Un studiu farmacocinetic la subiecți cu ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) a indicat o creștere similară a expunerii la brivaracetam indiferent de gradul de severitate a bolii (50%, 57% și 59%) în raport cu subiecții de control sănătoși cu caracteristici echivalente (vezi pct. 4.2).

### *Greutate corporală*

S-a estimat o scădere de 40% în concentrația plasmatică la starea de echilibru, într-un interval de greutate corporală între 46 kg și 115 kg. Cu toate acestea, nu este considerată a fi o diferență relevantă clinic.

### *Sex*

Nu există diferențe relevante clinic în farmacocinetica brivaracetamului în funcție de sex.

### *Rasă*

Farmacocinetica brivaracetamului nu a fost afectată semnificativ de rasă (caucazieni, asiatici) într-o modelare farmacocinetică populațională la pacienții epileptici. Numărul de pacienți cu alte origini etnice a fost limitat.

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

EC50 (concentrația plasmatică a brivaracetamului corespunzătoare cu 50% din efectul maxim) a fost estimată la 0,57 mg/L. Această concentrație plasmatică este ușor peste expunerea mediană obținută după administrarea dozelor de brivaracetam 50 mg/zi. Reducerea suplimentară a frecvenței crizelor se obține prin creșterea dozei la 100 mg/zi și atinge un nivel stabil la 200 mg/zi.

### Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic cu o perioadă de evaluare de 3 săptămâni și cu creștere progresivă a dozelor în 3 pași, fixată săptămânal, în care s-a utilizat brivaracetam sub formă de soluție orală, au fost evaluați 99 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <16 ani. Brivaracetam a fost administrat în doze crescute săptămânal de aproximativ 1 mg/kg/zi, 2 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi. Toate dozele au fost ajustate în funcție de greutatea corporală și nu au depășit un maximum de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi. La finalul perioadei de evaluare, subiecții au putut fi eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung, continuând tratamentul cu ultima doză administrată (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmatică s-au dovedit a fi proporționale cu dozele la toate grupele de vârstă. Modelarea farmacocinetică populațională a indicat că doza de 2,0 mg/kg administrată de două ori pe zi oferă aceeași concentrație plasmatică medie la starea de echilibru ca la adulții care primesc 100 mg de două ori pe zi. Clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,61 l/oră, 2,18 l/oră și 3,19 l/oră pentru copiii cu greutatea corporală de 20 kg, 30 kg și respectiv 50 kg. În comparație, clearance-ul plasmatic la pacienții adulți (greutate corporală de 70 kg) a fost estimat la 3,58 l/oră. În prezent, nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de farmacologie privind siguranța, efectele predominante au fost legate de SNC (în special depresie SNC tranzitorie și activitate locomotorie spontană redusă) observată la multipli (mai mult de 50 de ori) ai dozei farmacologic active de brivaracetam de 2 mg/kg. Nu au fost afectate funcția de învățare și memorare. Efectele hepatotoxice (în special porfirie) nu au fost observate în studiile clinice însă observate în studiile toxicologice cu doze repetate administrate la câini, la o expunere similară cu ASC plasmatică. Cu toate acestea, datele toxicologice acumulate referitor la brivaracetam și la un compus înrudit structural indică faptul că modificările hepatice la câine s-au dezvoltat prin mecanisme care nu sunt relevante pentru oameni. Nu s-au observat modificări hepatice negative la șobolani și maimuțe după administrarea cronică a brivaracetamului, la o expunere de 5 și 42 de ori mai mare față de expunerea ASC clinică. La maimuțe, semnele SNC (epuizare, dezechilibru, mișcări neîndemânatică) s-au manifestat la Cmax clinic de 64 de ori mai mare, aceste efecte fiind mai puțin vizibile în timp.

Studiile de genotoxicitate nu au detectat activitate mutagenă sau clastogenă. Studiile de carcinogenitate nu au indicat potențial oncogen la șobolani, în timp ce incidența crescută a tumorilor hepatogene la masculii șoareci sunt considerate rezultatul unui mod de acțiune non-genotoxic asociat cu inducerea unei enzime hepatice de tipul fenobarbitonei, un fenomen cunoscut specific rozătoarelor.

Brivaracetam nu a afectat fertilitatea la masculi sau femele și nu a demonstrat un potențial teratogen la șobolan sau iepure. Embriotoxicitatea a fost observată la iepuri la o doză de brivaracetam cu toxicitate maternă, cu un nivel de expunere de 8 ori expunerea clinică pe baza ASC, la doza recomandată maximă. La șobolani, s-a demonstrat că brivaracetam traversează placenta și este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează, la concentrații similare cu nivelurile plasmatică materne.

Brivaracetam nu a prezentat potențial de dependență la șobolani.

### Studii la animalele tinere

La șobolani tineri, cea nivelurile de expunere ale brivaracetamului de 6 până la de 15 ori expunerii clinice pe baza ASC la doza maximă recomandată, induc reacții adverse de dezvoltare (și anume mortalitate, semne clinice, greutate corporală redusă și greutate cerebrală redusă). Nu au existat reacții adverse privind funcția SNC, examenul neuropatologic și examenul histopatologic cerebral. La câinii tineri, modificările induse de brivaracetam, la un nivel de expunere de 6 ori mai mare decât expunerea clinică pe baza ASC, au fost similare cu cele observate la animale adulte. Nu au existat reacții adverse în niciunul dintre criteriile clinice standard de dezvoltare sau maturizare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică  
Lactoză monohidrat  
Betadex  
Lactoză anhidră  
Stearat de magneziu

#### Film

##### *Briviact 10 mg comprimate filmate*

Alcool (poli)vinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc

##### *Briviact 25 mg comprimate filmate*

Alcool (poli)vinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172)

##### *Briviact 50 mg comprimate filmate*

Alcool (poli)vinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

##### *Briviact 75 mg comprimate filmate*

Alcool (poli)vinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer roșu (E172)  
Oxid negru de fer (E172)

##### *Briviact 100 mg comprimate filmate*

Alcool (poli)vinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (3350)

Talc  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### Briviact 10 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

### Briviact 25 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

### Briviact 50 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

### Briviact 75 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

### Briviact 100 mg comprimate filmate

- Cutii care conțin 14, 56 comprimate filmate și ambalaj multiplu care conține 168 comprimate filmate (3 cutii x 56), în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu
- Cutii care conțin 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat, în blistere din PVC / PCTFE - aluminiu

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia



## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg/ml soluție orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține brivaracetam 10 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml soluție orală conține sorbitol (E420) 239,8 mg, parahidroxibenzoat de metil (E218) 1 mg și propilenglicol (E1520) maximum 5,5 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Lichid ușor vâscos, limpede, incolor spre gălbui.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Briviact este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți și copii cu vârsta începând de la 4 ani.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația celei mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj. Se recomandă părinților și îngrijitorilor să administreze Briviact soluție orală cu dispozitivul de măsurare (seringă pentru administrare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizată în ambalajul de carton.

#### *Adulți*

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacții adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două doze egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

#### *Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală de 50 kg sau peste*

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

#### *Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală sub 50 kg*

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de eficiență al dozelor între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Următorul tabel sintetizează dozele recomandate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste și adolescenți.

	Copii (≥4 ani) și adolescenți ≥50 kg	Copii (≥4 ani) și adolescenți <50 kg
	Administrat în 2 doze împărțite în mod egal	Administrat în 2 doze împărțite în mod egal
Interval de dozaj terapeutic	50 - 200 mg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Doză inițială recomandată	50 mg/zi (sau 100 mg/zi)*	1 mg/kg/zi (sau 2 mg/kg/zi)*
Doză de întreținere recomandată	100 mg/zi	2 mg/kg/zi

\* În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic.

Doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Volumul per administrare (ml)} = [\text{greutatea corporală (kg)} \times \text{doza zilnică (mg/kg/zi)}] \times 0,05$$

Tabelul de mai jos prezintă exemple de volume de soluție orală per priză în funcție de doza prescrisă și de greutatea corporală. Volumul exact de soluție orală se va calcula conform greutății corporale exacte a copilului.

Greutate corporală	Volume de soluție orală care trebuie luate per administrare			
	Pentru o doză de 1 mg/kg/zi <b>0,05 ml/kg/priză</b> (ceea ce corespunde la 0,5 mg/kg/priză)	Pentru o doză de 2 mg/kg/zi <b>0,1 ml/kg/priză</b> (ceea ce corespunde la 1 mg/kg/priză)	Pentru o doză de 3 mg/kg/zi <b>0,15 ml/kg/priză</b> (ceea ce corespunde la 1,5 mg/kg/priză)	Pentru o doză de 4 mg/kg/zi <b>0,2 ml/kg/priză</b> (ceea ce corespunde la 2 mg/kg/priză)
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1 ml (10 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)
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)
50 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

#### Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

#### Întreruperea tratamentului

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea sa treptată săptămânală cu 50 mg/zi. După o săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)*

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).  
Experiența clinică la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu afecțiune renală în stadiu terminal care necesită dializă. Pe baza datelor la adulți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu funcție renală deteriorată.

### *Insuficiență hepatică*

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La adulți, se va lua în considerare o doză inițială de 50 mg/zi. La copiii și adolescenții cu greutatea corporală de 50 kg sau peste, doza inițială recomandată este de 50 mg/zi. Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La copiii și adolescenții cu greutatea corporală mai mică de 50 kg, doza inițială recomandată este de 1 mg/kg/zi. Doza maximă nu trebuie să depășească 3 mg/kg/zi. Nu sunt disponibile date clinice la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

### *Copii cu vârsta sub 4 ani*

Siguranța și eficacitatea brivaracetam la copii cu vârsta sub 4 ani nu au fost încă stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2 însă nu se pot face recomandări privind dozele.

### Mod de administrare

Soluția orală de brivaracetam poate fi diluată în apă sau suc cu puțin timp înainte de înghițire și se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). La administrarea soluției orale de brivaracetam se poate utiliza un tub nazogastric sau un tub de gastrostomie.

Briviact soluție orală este furnizat împreună cu o seringă pentru administrare orală de 5 ml și una de 10 ml, împreună cu adaptorul acestora.

*Seringa pentru administrare orală (5 ml gradată la fiecare 0,1 ml) cu un adaptor, recomandată a fi utilizată de către pacienții cu o greutate corporală de sub 20 kg sau care necesită o doză maximă de brivaracetam 50 mg (5 ml) per administrare.*

Seringa pentru administrare orală de 5 ml trebuie utilizată de pacienții cu o greutate corporală de sub 20 kg pentru a asigura dozajul corespunzător, deoarece seringă pentru administrare orală de 10 ml nu permite măsurarea precisă a volumelor <1 ml.

O seringă pentru administrare orală de 5 ml plină corespunde cu brivaracetam 50 mg. Volumul minim extractibil este de 0,25 ml, ceea ce înseamnă brivaracetam 2,5 mg. Începând cu gradația de 0,1 ml, fiecare gradație corespunde la 0,1 ml, ceea ce înseamnă brivaracetam 1 mg. Sunt indicate gradațiile suplimentare de la 0,25 ml și 0,75 ml, începând de la 0,25 ml și până la 5 ml.

*Seringa pentru administrare orală (10 ml gradată la fiecare 0,25 ml) cu un adaptor, recomandată a fi utilizată de către pacienții cu o greutate corporală de peste 20 kg sau care necesită o doză cuprinsă între 50 mg și 100 mg (5 ml până la 10 ml) de brivaracetam per administrare.*

O seringă pentru administrare orală de 10 ml plină corespunde cu brivaracetam 100 mg. Volumul minim extractibil este de 1 ml, ceea ce înseamnă brivaracetam 10 mg. Începând cu gradația de 1 ml, fiecare gradație corespunde la 0,25 ml, ceea ce înseamnă brivaracetam 2,5 mg.

Instrucțiunile de utilizare sunt oferite în prospect.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Ideație suicidală și comportament suicidal

Ideația suicidală și comportamentul suicidal au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice (MAE), inclusiv brivaracetam, în mai multe indicații. O metaanaliza studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Nu se cunoaște mecanismul acestui risc, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru brivaracetam.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se va recomanda să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație și comportament suicidar. Vezi și pct. 4.8, datele la copii și adolescenți.

#### Insuficiență hepatică

Datele clinice privind utilizarea brivaracetam la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă sunt limitate. Se recomandă ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

#### Excipienți

##### *Conținut de sodiu*

Soluția orală de brivaracetam conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

##### *Intoleranță la fructoză*

Acest medicament conține 239,8 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

##### *Excipienți care pot cauza intoleranță*

Soluția orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacții alergice (posibil întârziate). Soluția orală de brivaracetam conține propilenglicol (E1520).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

S-au efectuat studii formale privind interacțiunile doar la adulți.

#### Interacțiuni farmacodinamice

##### *Tratament concomitent cu levetiracetam*

În studiile clinice, cu toate că datele sunt limitate, nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate (vezi pct. 5.1).

##### *Interacțiune cu alcoolul etilic*

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică între brivaracetam 200 mg, monodoză și etanol 0,6 g/l perfuzie continuă la subiecții sănătoși, nu au existat interacțiuni farmacocinetice, însă brivaracetam aproape a dublat efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii brivaracetam*

Datele *in vitro* sugerează că brivaracetam prezintă un potențial de interacțiune redus. Principala cale de metabolizare a brivaracetamului este prin hidroliză independentă de CYP. O a doua cale de metabolizare implică hidroxilarea mediată de CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut. Sunt disponibile date clinice limitate care sugerează faptul că administrarea concomitentă de canabidiol poate crește expunerea plasmatică la brivaracetam, posibil prin intermediul inhibării CYP2C19, însă relevanța clinică este incertă.

##### *Rifampicină*

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic (600 mg/zi timp de 5 zile), a redus aria de sub curba concentrației plasmatice de brivaracetam (ASC) cu 45%. Prescripții trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

##### *MAE puternic inductoare enzimatică*

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam scad la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carmazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei (vezi tabelul 1).

### Alți inductori enzimatici

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) pot reduce de asemenea expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

### Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Brivaracetam administrat în doze de 50 sau 150 mg/zi nu a afectat ASC a midazolamului (metabolizat de CYP3A4). Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut.

Studiile *in vitro* au arătat că brivaracetam determină o inhibare scăzută a izoformelor CYP450 sau nu le inhibă deloc cu excepția CYP2C19. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam). La testarea *in vitro* brivaracetam nu a indus CYP1A1/2, dar a indus ușor CYP3A4 și CYP2B6. Nu s-a detectat inducerea CYP3A4 *in vivo* (vezi midazolam mai sus). Nu s-a investigat inducerea CYP2B6 *in vivo* și brivaracetam poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2B6 (de exemplu efavirenz). Studiile de interacțiune pentru a determina efectele inhibitorii potențiale asupra transportorilor au concluzionat că nu au existat efecte relevante clinic *in vitro* cu excepția OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibă OAT3, jumătatea concentrației inhibitorii maxime fiind de 42 de ori mai mare decât C<sub>max</sub> la doza clinică maximă. Brivaracetam 200 mg/zi poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OAT3.

### Medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între brivaracetam (50 mg/zi până la 200 mg/zi) și alte MAE au fost investigate în cadrul unei analize cumulate a concentrațiilor plasmatice de medicament de la toate studiile de fază 2-3 într-o analiză farmacocinetică a populației din studiile de fază 2-3 controlate placebo și în studiile dedicate privind interacțiunile între medicamente (pentru următoarele medicamente: carbamazepină, lamotrigină, fenitoină și topiramat). Efectul interacțiunilor asupra concentrației plasmatice este prezentat pe scurt în tabelul 1 (creștere indicată de simbolul „↑” și scădere indicată de simbolul „↓”, aria de sub curba concentrației plasmatice față de curba „ASC”, concentrația maximă observată exprimată ca C<sub>max</sub>).

Tabelul 1: Interacțiuni farmacocinetice între brivaracetam și alte MAE

MAE administrat concomitent	Influența MAE asupra concentrației plasmatice de brivaracetam	Influența brivaracetam asupra concentrației plasmatice de MAE
Carbamazepină	ASC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Carbamazepină - Nu există Carbamazepină-epoxidă ↑ (Vezi mai jos) Nu sunt necesare ajustări de doză.
Clobazam	Nu există date disponibile	Nu există
Clonazepam	Nu există date disponibile	Nu există
Lacosamidă	Nu există date disponibile	Nu există
Lamotrigină	Nu există	Nu există
Levetiracetam	Nu există	Nu există
Oxcarbazepină	Nu există	Nu există (monohidroxi derivat, MHD)
Fenobarbital	ASC 19% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există
Fenitoină	ASC 21% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există <sup>a</sup> ASC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalin	Nu există date disponibile	Nu există
Topiramat	Nu există	Nu există
Acid valproic	Nu există	Nu există
Zonisamidă	Nu există date disponibile	Nu există

<sup>a</sup> bazat pe un studiu care a implicat administrarea unei doze care depășește doza terapeutică de brivaracetam de 400 mg/zi.

### Carbamazepină

Brivaracetam este un inhibitor reversibil moderat al epoxid hidrolazei care determină o concentrație crescută de epoxi-carbamazepină, un metabolit activ al carbamazepinei. În studiile controlate, concentrația plasmatică de epoxi-carbamazepină a crescut cu o medie de 37%, 62% și 98%, cu o variație minoră pentru dozele de

brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi. Nu s-au observat riscuri privind siguranța. Brivaracetamul și valproatul nu au avut efect cumulativ asupra ASC pentru epoxi-carbamazepină.

### Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a brivaracetamului (100 mg/zi) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg) nu a influențat farmacocinetica nici uneia dintre substanțe. La administrarea concomitentă a brivaracetamului în doză de 400 mg/zi (dublul dozei zilnice maxime recomandate) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg), s-a observat o reducere a valorilor ASC pentru estrogen și progesteron cu 27%, respectiv 23%, fără impact asupra supresiei ovulației. Nu au existat în general modificări în profilurile concentrație-timp ale markerilor endogeni estradiol, progesteron, hormon luteinizant (LH), hormon de stimulare foliculară (FSH) și globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârstă fertilă

Medicii vor aborda aspectele de planificare familială și contracepție alături de femeile aflate la vârstă fertilă care iau brivaracetam (vezi pct. Sarcină).

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, utilizarea brivaracetamului va trebui să fie reevaluată cu atenție.

### Sarcină

#### *Risc în legătură cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general*

Pentru toate medicamentele antiepileptice, s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prezintă o prevalență a malformațiilor de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care primește tratament, a fost observată o creștere atunci când a fost folosită politerapia, cu toate că gradul în care tratamentul și/sau boala subiacentă sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat. Întreruperea tratamentelor antiepileptice poate conduce la exacerbarea bolii, ceea ce ar putea dăuna mamei și fătului.

#### *Risc în legătură cu brivaracetamul*

Datele privind utilizarea brivaracetam la femeile însărcinate sunt limitate. Nu există date privind transferul placentar la oameni, însă s-a demonstrat că brivaracetam trece prin placentă la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni. Studiile efectuate la animale nu au detectat niciun potențial teratogen al brivaracetamului (vezi pct. 5.3).

În studiile clinice, brivaracetam a fost utilizat ca tratament adjuvant, iar atunci când a fost utilizat alături de carbamazepină, a indus o creștere asociată cu doza a concentrației de metabolit activ, epoxi-carbamazepină (vezi pct. 4.5). Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică a acestui efect în sarcină.

Ca măsură de precauție, brivaracetam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar din punct de vedere clinic (dacă beneficiul terapeutic al mamei depășește în mod clar riscul potențial pentru făt).

### Alăptare

Nu se cunoaște dacă brivaracetam se excretă în laptele matern uman. Studiile derulate pe șobolani au demonstrat că brivaracetam se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.3). Se va decide dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu brivaracetam, luând în considerare beneficiul pe care îl aduce medicamentul mamei. În cazul administrării concomitente de brivaracetam și carbamazepină, cantitatea de epoxi-carbamazepină excretată în laptele matern ar putea crește. Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică.

### Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul brivaracetamului asupra fertilității la oameni. La șobolani, brivaracetam nu a avut efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Brivaracetam are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta somnolență, amețeală și alte simptome la nivelul sistemului nervos central (SNC). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se vor familiariza cu efectele brivaracetamului asupra capacității lor de a desfășura astfel de activități.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (<10%), în cazul administrării brivaracetam, au fost: somnolența (14,3%) și amețeală (11,0%). Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Somnolența și oboseala (8,2%) au fost raportate cu o incidență mai mare odată cu creșterea dozei.

Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 3,5%, 3,4% și 4,0% pentru pacienții randomizați la brivaracetam la doze de 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi și 1,7% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu brivaracetam au fost amețeala (0,8%) și convulsiile (0,8%).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei bazei de date referitoare la siguranță a trei studii controlate cu placebo, cu doză fixă, la subiecți cu vârsta  $\geq 16$  ani, sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse raportate în studiile clinice</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Frecvente	gripă
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	Mai puțin frecvente	neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	hipersensibilitate de tip I
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvente	scăderea poftei de mâncare
<b>Tulburări psihice</b>	Frecvente	depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	ideeație suicidală, tulburări psihice, agresivitate, agitație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	amețeală, somnolență
	Frecvente	convulsie, vertij
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	infecții ale căilor respiratorii superioare, tuse
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Frecvente	greață, vărsături, constipație
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	oboseală

##### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenia a fost raportată la 0,5% (6/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0% (0/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Patru dintre acești subiecți prezentau valori scăzute ale neutrofilelor la momentul inițial și au prezentat o scădere suplimentară a numărului de neutrofile după inițierea tratamentului cu brivaracetam. Niciunul dintre cele 6 cazuri de neutropenie nu a fost sever, nu a necesitat tratament special și nu a condus la întreruperea tratamentului cu brivaracetam și niciunul nu a prezentat infecții asociate.

Ideația suicidală a fost raportată la 0,3% (3/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0,7% (3/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice derulate pe termen scurt la pacienții epileptici tratați cu brivaracetam, nu au existat cazuri de sinucideri și tentative de suicid, însă ambele au fost raportate în studii de extensie deschise (vezi pct. 4.4).



Reacții sugestive pentru hipersensibilitate imediată (de tip I) au fost raportate la un număr mic de pacienți tratați cu brivaracetam (9/3022) în timpul studiilor clinice.

### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al brivaracetamului observat la copii a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți. În studiile cu regim deschis, necontrolate, pe termen lung, ideea suicidară a fost raportată la 4,7% din pacienții copii și adolescenți (mai frecvent la adolescenți), comparativ cu 2,4% din adulți, iar tulburările comportamentale au fost raportate la 24,8% din pacienții copii și adolescenți, comparativ cu 15,1% din adulți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la încetarea administrării medicației de studiu. O reacție adversă suplimentară raportată la copii a fost hiperactivitatea psihomotorie (4,7%).

Există date limitate privind siguranța, în studiile deschise la copii cu vârsta între 1 lună și <4 ani. Datele disponibile cu privire la dezvoltarea neurologică la copiii cu vârsta <4 ani sunt limitate. Nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

### Vârstnici

Dintre cei 130 pacienți vârstnici, înrolați în programul de dezvoltare de fază 2/3 cu brivaracetam (44 cu epilepsie), 100 aveau vârsta de 65-74 ani iar 30 aveau vârsta de 75-84 ani. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici pare a fi similar cu cel observat la pacienții adulți mai tineri.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Experiența clinică în ceea ce privește supradozajul cu brivaracetam la om este limitată. Somnolența și amețeala au fost raportate la un voluntar sănătos la care s-a administrat o singură doză de 1400 mg de brivaracetam.

### Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul de brivaracetam. Tratamentul administrat în cazul unui supradozaj trebuie să includă măsuri generale de susținere. Deoarece mai puțin de 10% brivaracetam se elimină în urină, nu se preconizează că hemodializa va îmbunătăți semnificativ clearance-ul brivaracetamului (vezi pct. 5.2).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX23

### Mecanism de acțiune

Brivaracetam manifestă o afinitate înaltă și selectivă pentru proteina 2A din veziculele sinaptice (SV2A), o glicoproteină transmembranară prezentă la nivel presinaptic în neuroni și în celule endocrine. Cu toate că rămâne ca rolul exact al acestei proteine să fie elucidat, s-a demonstrat că modulează exocitoza neurotransmițătorilor. Legarea la SV2A este considerată principalul mecanism de activitate anticonvulsivantă a brivaracetamului.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea brivaracetam ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale (POS) a fost stabilită în 3 studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doze fixe, multicentrice, la pacienți cu vârsta de 16 ani și peste. În aceste studii, doza zilnică de brivaracetam a variat între 5 și 200 mg/zi. Toate studiile au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 12 săptămâni, fără creștere treptată a

dozelor. Din cei 1558 pacienți ce au primit medicamente în cadrul studiului, 1099 au primit brivaracetam. Criteriile de înrolare în studiu impuneau ca pacienții să prezinte convulsii necontrolate cu debut parțial în ciuda tratamentului cu 1 sau 2 MAE concomitente. În cursul perioadei inițiale, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut cel puțin 8 crize convulsive parțiale. Criteriile de evaluare finală principale, din studiile de fază 3, au fost reducerea procentuală a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de placebo și proporția respondenților 50% pe baza unei reduceri de 50% a frecvenței crizelor convulsive parțiale, față de momentul inițial.

Cele mai frecvente MAE, luate la momentul intrării în studiu, au fost carbamazepină (40,6%), lamotrigină (25,2%), valproat (20,5%), oxcarbazepină (16,0%), topiramă (13,5%), fenitoină (10,2%) și levetiracetam (9,8%). Frecvența mediană a crizelor la momentul inițial, în cele 3 studii, a fost de 9 crize convulsive pe 28 de zile. Pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 23 ani.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. În general, brivaracetamul administrat în doze cuprinse între 50 mg/zi și 200 mg/zi, a fost eficace ca tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste.

Tabelul 2: Rezultatele cheie de eficacitate privind frecvența crizelor convulsive parțiale pe o perioadă de 28 de zile

Studiu	Placebo	Brivaracetam		
		* Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
<b>Studiu N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n=96	n=101		
Proporția respondenților 50%	16,7	32,7* (p=0,0015)	~	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studiu N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Proporția respondenților 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studiu N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
Proporția respondenților 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pacienți randomizați care au primit cel puțin 1 doză de medicament investigat

~ Doze nestudiate

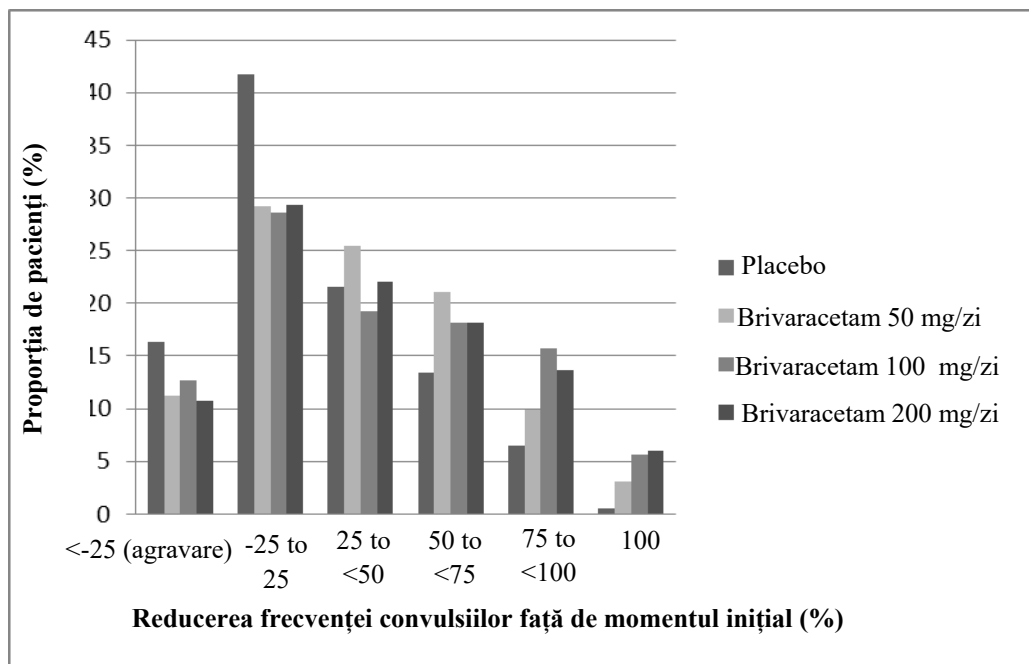
\* Semnificativ statistic

<sup>(1)</sup>Aproximativ 20% dintre pacienți au primit levetiracetam concomitent <sup>(2)</sup>Rezultatul principal pentru N01252 nu a atins semnificație statistică pe baza procedurii de testare secvențială. Doza de 100 mg/zi a fost semnificativă nominal.

În studiile clinice, reducerea frecvenței crizelor față de placebo a fost mai mare în cazul dozei de 100 mg/zi față de doza de 50 mg/zi. Brivaracetam 50 mg/zi și 100 mg/zi au prezentat un profil de siguranță similar, inclusiv evenimente adverse referitoare la SNC și cu utilizarea de lungă durată, cu excepția unei creșteri dependente de doză, a incidenței somnolenței și oboselii.

Figura 1 prezintă procentul de pacienți (excluzând pacienții tratați concomitent cu levetiracetam) în funcție de categoria de reducere a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial, timp de 28 de zile în toate cele 3 studii. Pacienții cu o creștere de peste 25% a crizelor cu debut parțial sunt prezentați în stânga în categoria „agravat”. Pacienții cu o îmbunătățire a reducerii procentuale a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial sunt indicați în cele 4 categorii localizate cel mai în dreapta. Procentele de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor au fost de 20,3%, 34,2%, 39,5%, și 37,8% pentru placebo, 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi.

Figura 1: Procent de pacienți per categorie de răspuns la crize convulsive pentru brivaracetam și placebo timp de 12 săptămâni în toate cele trei studii pivot, dublu-orb



Într-o analiză cumulată a celor trei studii pivot, nu s-au observat diferențe de eficacitate (măsurată ca rată a respondenților 50%) în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi, la administrarea concomitentă a brivaracetamului cu MAE inductoare sau neinductoare. În studiile clinice, 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) și 4,0% (10/249) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi nu au mai prezentat crize în perioada de tratament de 12 săptămâni comparativ cu 0,5% (2/418) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Îmbunătățirea prin reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor timp de 28 de zile a fost observată la pacienții tratați cu brivaracetam care aveau convulsii de tip IC (convulsii tonico-clonice generalizate secundare) la momentul inițial, (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) și 82,1% (n=75) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi comparativ cu 33,3% (n=115) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Nu s-a stabilit eficacitatea brivaracetamului în monoterapie. Nu se recomandă utilizarea brivaracetamului în monoterapie.

#### Tratamentul cu levetiracetam

În două studii randomizate, controlate placebo, de fază 3, levetiracetam a fost administrat ca MAE concomitent la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate că numărul de subiecți este limitat, nu s-au observat beneficii ale brivaracetamului față de placebo, la pacienții care iau concomitent levetiracetam, care poate reflecta competiție la locul de legare al SV2A. Nu s-au observat probleme suplimentare privind siguranța și tolerabilitatea.

Într-un al treilea studiu, o analiză pre-specificată a demonstrat eficacitate față de placebo pentru dozele de 100 mg/zi și 200 mg/zi la pacienții cu expunere anterioară la levetiracetam. Eficacitatea inferioară observată la acești pacienți comparativ cu pacienții netratați anterior cu levetiracetam a fost probabil din cauza numărului mai mare de medicamente antiepileptice anterior utilizate și a frecvenței crizelor față de momentul inițial.

#### *de extensie deschise*

În toate studiile, 81,7% dintre pacienții care au încheiat studiile randomizate au fost înrolați în studiile de extensie deschise, de lungă durată. De la intrarea în studiile randomizate, 5,3% dintre subiecții expuși la brivaracetam timp de 6 luni (n=1.500) nu au prezentat crize convulsive, comparativ cu 4,6% și 3,7% dintre subiecții expuși timp de 12 luni (n=1188), respectiv 24 luni (n=847). Deoarece o mare parte din subiecți (26%) au întrerupt studiile deschise din cauza lipsei de eficacitate, a apărut o problemă de selecție pacienții rămași în studiu răspunzând mai bine decât cei care au terminat prematur.

La pacienții monitorizați în studiile de extensie deschise, timp de 8 ani, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile controlate cu placebo, derulate pe termen scurt.

## Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 4 ani și peste, crizele convulsive parțiale prezintă expresii clinice similare cu cele ale adolescenților și adulților. Experiența utilizării medicamentelor antiepileptice sugerează că rezultatele studiilor de eficacitate efectuate la adulți pot fi extrapolate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste, cu condiția stabilirii ajustării dozelor la copii și adolescenți și a demonstrării siguranței (vezi pct. 5.2 și 4.8). Dozele pentru pacienții cu vârste începând de la 4 ani au fost definite utilizând ajustări ale dozelor bazate pe greutatea corporală, care au fost stabilite pentru a atinge concentrații plasmatiche similare cu cele observate la adulții cărora li s-au administrat doze eficiente (vezi pct. 5.2).

Un studiu de siguranță pe termen lung, necontrolat, în regim deschis a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și sub 16 ani) care au continuat tratamentul după finalizarea studiului FC (vezi pct. 5.2) și copii înrolați direct în studiul de siguranță. Copiilor care s-au înrolat direct li s-a administrat brivaracetam cu doză inițială de 1 mg/kg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la 5 mg/kg/zi prin dublarea dozei la intervale de o săptămână. Niciun copil nu a primit o doză mai mare de 200 mg/zi. Pentru copiii cu o greutate corporală de 50 kg sau peste, doza inițială de brivaracetam a fost de 50 mg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la un maximum de 200 mg/zi prin creșteri săptămânale de 50 mg/zi.

Din studiile de siguranță și FC în regim deschis, grupate, efectuate în terapia adjuvantă, la 149 copii s-a administrat brivaracetam, dintre care 116 au fost tratați timp de  $\geq 6$  luni, 107 timp de  $\geq 12$  luni, 58 timp de  $\geq 24$  luni și 28 timp de  $\geq 36$  luni.

Nu s-au stabilit eficacitatea și tolerabilitatea brivaracetam la copii cu vârsta sub 4 ani (vezi pct. 4.2). Brivaracetam a fost evaluat la acești pacienți într-un studiu farmacocinetic deschis, de scurtă durată și într-un studiu deschis în derulare, la 16 subiecți cu vârste cuprinse între 1 lună și  $< 4$  ani (vezi pct. 5.2).

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o amânare a obligației de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu brivaracetam la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu epilepsie cu crize convulsive parțiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Brivaracetam comprimate filmate, soluție orală și soluție pentru injecție intravenoasă prezintă aceeași ASC, în timp ce concentrația plasmatică maximă este ușor mai mare după administrarea intravenoasă. Brivaracetam prezintă farmacocinetică liniară și independentă de timp, cu o variabilitate intra- și interindividuală mică și absorbție completă, legare foarte redusă de proteine, excreție renală după metabolizare extinsă și metaboliți inactivi farmacologic.

### Absorbție

Brivaracetam se absoarbe rapid și complet după administrarea orală, iar biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%.  $t_{max}$  median pentru comprimatele luate fără alimente este de 1 oră (intervalul  $t_{max}$  este de 0,25 până la 3 ore).

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în lipide a încetinit rata de absorbție ( $t_{max}$  median 3 h) și a redus concentrația plasmatică maximă (cu 37% mai mică) de brivaracetam, în timp ce mărimea absorbției nu s-a modificat.

### Distribuție

Brivaracetam se leagă slab ( $\geq 20\%$ ) de proteinele plasmatiche. Volumul de distribuție este de 0,5 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei din organism.

Datorită lipofilicității sale (Log P), brivaracetam prezintă o permeabilitate ridicată prin membrana celulară.

### Metabolizare

Brivaracetam este metabolizat, în principal, prin hidroliza grupării amidă conducând la formarea acidului carboxilic corespunzător (eliminare aproximativ 60%) și, secundar, prin hidroxilarea catenei laterale de propil (eliminare aproximativ 30%). Hidroliza grupării amidă care conduce la metabolizarea acidului carboxilic (34% din doză în urină) este susținută de amidaza hepatică și extrahepatică. *In vitro*, hidroxilarea brivaracetamului este mediată în principal de CYP2C19. Ambii metaboliți sunt metabolizați mai departe, formând un acid hidroxilat comun, format, în principal, prin hidroxilarea catenei laterale propil a metabolitului acidului carboxilic (în principal de către CYP2C9). *In vivo*, la subiecții umani cu mutații ineficace ale CYP2C19, producția de hidroxi-metabolit scade de 10 ori în timp ce cea a brivaracetamului a crescut cu 22% sau 42% la persoanele cu una sau

ambele alele mutante. Cei trei metaboliți nu sunt activi farmacologic.

### Eliminare

Brivaracetam se elimină în principal prin metabolizare și prin excreție în urină. Peste 95% din doză, inclusiv metaboliți, se excretă în urină în 72 de ore de la administrare. Mai puțin de 1% din doză se excretă în materiile fecale și mai puțin de 10% din brivaracetam se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal ( $t_{1/2}$ ) este de aproximativ 9 ore. S-a estimat un clearance plasmatic total la pacienți de 3,6 L/h.

### Liniaritate

Farmacocinetica este proporțională cu doza de la 10 mg până la cel puțin 600 mg.

### Interacțiuni cu alte medicamente

Brivaracetam este eliminat prin multiple căi, inclusiv excreția renală, hidroliza nemediată de CYP și oxidările mediate de CYP. *In vitro*, brivaracetamul este un substrat al glicoproteinei-P umane (gp-P), nici al proteinelor de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP) 1 și 2, și probabil nici polipeptidul transportor anionic organic 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3.

Testele *in vitro* au indicat că eliminarea brivaracetamului nu trebuie să fie afectată semnificativ de niciun CYP (de ex CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 și 3A4) sau de inhibitori.

*In vitro*, brivaracetam nu a fost un inhibitor al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, sau al transportatorilor P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OCT1 la concentrații relevante clinic. *In vitro*, brivaracetam nu a indus CYP1A2.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici (65 de ani și peste)*

Într-un studiu derulat pe subiecți vârstnici (65-79 ani; cu un clearance al creatininei de 53 până la 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) care au primit brivaracetam 400 mg/zi, administrat de două ori pe zi (bid), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brivaracetam a fost de 7,9 ore și de 9,3 ore în grupele de vârstă de 65 până la 75, respectiv <75 ani. Clearance-ul plasmatic al brivaracetamului la starea de echilibru a fost similar (0,76 ml/min/kg) cu cel al subiecților masculini tineri sănătoși (0,83 ml/min/kg) (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Un studiu derulat pe subiecți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și care nu necesită dializă) a indicat că ASC plasmatică a brivaracetamului a crescut moderat (+21%) comparativ cu subiecții de control sănătoși, în timp ce ASC pentru metaboliții acid, hidroxi și hidroxiacid a crescut de 3-, 4-, respectiv 21 de ori. Clearance-ul renal al acestor metaboliți non-activi a scăzut de 10 ori. Metabolitul hidroxiacid nu a indicat probleme de siguranță în studiile non-clinice. Brivaracetam nu a fost studiat la pacienții sub hemodializă (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Un studiu farmacocinetic la subiecți cu ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) a indicat o creștere similară a expunerii la brivaracetam indiferent de gradul de severitate a bolii (50%, 57% și 59%) în raport cu subiecții de control sănătoși cu caracteristici echivalente (vezi pct. 4.2).

#### *Greutate corporală*

S-a estimat o scădere de 40% în concentrația plasmatică la starea de echilibru, într-un interval de greutate corporală între 46 kg și 115 kg. Cu toate acestea, nu este considerată a fi o diferență relevantă clinic.

#### *Sex*

Nu există diferențe relevante clinic în farmacocinetica brivaracetamului în funcție de sex.

#### *Rasă*

Farmacocinetica brivaracetamului nu a fost afectată semnificativ de rasă (caucazieni, asiatici) într-o modelare farmacocinetică populațională la pacienții epileptici. Numărul de pacienți cu alte origini etnice a fost limitat.

## Relația farmacocinetică/farmacodinamică

EC50 (concentrația plasmatică a brivaracetamului corespunzătoare cu 50% din efectul maxim) a fost estimată la 0,57 mg/L. Această concentrație plasmatică este ușor peste expunerea mediană obținută după administrarea dozelor de brivaracetam 50 mg/zi. Reducerea suplimentară a frecvenței crizelor se obține prin creșterea dozei la 100 mg/zi și atinge un nivel stabil la 200 mg/zi.

## Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic cu o perioadă de evaluare de 3 săptămâni și cu creștere progresivă a dozelor în 3 pași, fixată săptămânal, în care s-a utilizat brivaracetam sub formă de soluție orală, au fost evaluați 99 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <16 ani. Brivaracetam a fost administrat cu doze crescute săptămânal de aproximativ 1 mg/kg/zi, 2 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi. Toate dozele au fost ajustate în funcție de greutatea corporală și nu au depășit un maximum de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi. La finalul perioadei de evaluare, subiecții au putut fi eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung, continuând tratamentul cu ultima doză administrată (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmatice s-au dovedit a fi proporționale cu dozele la toate grupele de vârstă. Modelarea farmacocinetică populațională a indicat că doza de 2,0 mg/kg administrată de două ori pe zi oferă aceeași concentrație plasmatică medie la starea de echilibru ca la adulții care primesc 100 mg de două ori pe zi. Clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,61 l/oră, 2,18 l/oră și 3,19 l/oră pentru copiii cu greutatea corporală de 20 kg, 30 kg și respectiv 50 kg. În comparație, clearance-ul plasmatic la pacienții adulți (greutate corporală de 70 kg) a fost estimat la 3,58 l/oră. În prezent, nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de farmacologie privind siguranța, efectele predominante au fost legate de SNC (în special depresie SNC tranzitorie și activitate locomotorie spontană redusă) observată în multipli (mai mult de 50 de ori) ai dozei farmacologic active de brivaracetam de 2 mg/kg. Nu au fost afectate funcțiile de învățare și memorare.

Efectele hepatotoxice (în special porfirie) nu au fost observate în studiile clinice însă observate în studiile toxicologice cu doze repetate administrate la câini, la o expunere similară cu ASC plasmatică. Cu toate acestea, datele toxicologice acumulate referitor la brivaracetam și la un compus înrudit structural indică faptul că modificările hepatice la câine s-au dezvoltat prin mecanisme care nu sunt relevante pentru oameni. Nu s-au observat modificări hepatice negative la șobolani și maimuțe după administrarea cronică a brivaracetamului, la o expunere de 5 și 42 de ori mai mare față de expunerea ASC clinică. La maimuțe, semnele SNC (epuizare, dezechilibru, mișcări neîndemânatică) s-au manifestat la C<sub>max</sub> clinic de 64 de ori mai mare, aceste efecte fiind mai puțin vizibile în timp.

Studiile de genotoxicitate nu au detectat activitate mutagenă sau clastogenă. Studiile de carcinogenitate nu au indicat potențial oncogen la șobolani, în timp ce incidența crescută a tumorilor hepatogene la masculii șoareci sunt considerate rezultatul unui mod de acțiune non-genotoxic asociat cu inducerea unei enzime hepatice de tipul fenobarbitonei, un fenomen cunoscut specific rozătoarelor.

Brivaracetam nu a afectat fertilitatea la masculi sau femele și nu a demonstrat un potențial teratogen la șobolan sau iepure. Embriotoxicitatea a fost observată la iepuri la o doză de brivaracetam cu toxicitate maternă, cu un nivel de expunere de 8 ori expunerea clinică pe baza ASC, la doza recomandată maximă. La șobolani, s-a demonstrat că brivaracetam traversează placentă și este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează, la concentrații similare cu nivelurile plasmatice materne.

Brivaracetam nu a prezentat potențial de dependență la șobolani.

## Studii la animalele tinere

La șobolani tineri, cea nivelurile de expunere ale brivaracetamului de 6 până la de 15 ori expunerii clinice pe baza ASC la doza maximă recomandată, induc reacții adverse de dezvoltare (și anume mortalitate, semne clinice, greutate corporală redusă și greutate cerebrală redusă). Nu au existat reacții adverse privind funcția SNC, examenul neuropatologic și examenul histopatologic cerebral. La câinii tineri, modificările induse de brivaracetam, la un nivel de expunere de 6 ori mai mare decât expunerea clinică pe baza ASC, au fost similare cu cele observate la animale adulte. Nu au existat reacții adverse în niciunul dintre criteriile clinice standard de dezvoltare sau maturizare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Citrat de sodiu  
Acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului)  
Parahidroxibenzoat de metil (E218)  
Carmeloză sodică  
Sucraloză  
Sorbitol lichid (E420)  
Glicerol (E422)  
Aromă de zmeură (propilenglicol (E1520) 90% - 98%)  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani  
După prima deschidere a flaconului: 5 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă brună, 300 ml (tip III), prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii (din polipropilenă), însoțit de o seringă pentru administrare orală (din polipropilenă, polietilenă), gradată, a 5 ml și 10 ml și un adaptor pentru seringă (polietilenă).

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat, pur sau diluat, sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/021

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZAȚII/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016  
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține brivaracetam 10 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține brivaracetam 50 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține sodiu 3,8 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injecție/pefuzie)

Soluție limpede, incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Briviact este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți și copii cu vârsta începând de la 4 ani.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Soluția injectabilă/perfuzabilă de brivaracetam este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă. Nu există experiență legată de administrarea intravenoasă de două ori pe zi a brivaracetamului, pe o perioadă mai mare de 4 zile.

#### *Adulți*

Tratamentul cu brivaracetam poate fi inițiat prin administrare orală sau prin administrare intravenoasă. Când se face conversia de la administrarea orală la administrarea intravenoasă sau invers, trebuie să fie menținute doza zilnică totală și frecvența de administrare.

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacții adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două doze egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

#### *Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală de 50 kg sau peste*

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

#### *Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală sub 50 kg*

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Următorul tabel sintetizează dozele recomandate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste și adolescenți.

	Copii ( $\geq 4$ ani) și adolescenți $\geq 50$ kg	Copii ( $\geq 4$ ani) și adolescenți $< 50$ kg
	Administrat în 2 doze împărțite în mod egal	Administrat în 2 doze împărțite în mod egal
Interval de dozaj terapeutic	50 - 200 mg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Doză inițială recomandată	50 mg/zi (sau 100 mg/zi)*	1 mg/kg/zi (sau 2 mg/kg/zi)*
Doză de întreținere recomandată	100 mg/zi	2 mg/kg/zi

\* În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic.

#### Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

#### Întreruperea tratamentului

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea sa treptată săptămânală cu 50 mg/zi. După o săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)*

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).  
Experiența clinică la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani este limitată.

##### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu afecțiune renală în stadiu terminal care necesită dializă.

Pe baza datelor la adulți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu funcție renală deteriorată.

##### *Insuficiență hepatică*

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La adulți, se va lua în considerare o doză inițială de 50 mg/zi. La copiii și adolescenții cu greutatea corporală de 50 kg sau peste, doza inițială recomandată este de 50 mg/zi. Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg, administrată în 2 doze divizate, (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La copiii și adolescenții cu greutatea corporală mai mică de 50 kg, doza inițială recomandată este de 1 mg/kg/zi. Doza maximă nu trebuie să depășească 3 mg/kg/zi. Nu sunt disponibile date clinice la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

##### *Copii cu vârsta sub 4 ani*

Siguranța și eficacitatea brivaracetam la copii cu vârsta sub 4 ani nu au fost încă stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2 însă nu se pot face recomandări privind dozele.

#### Mod de administrare

- Bolus intravenos: brivaracetam poate fi administrat sub formă de bolus intravenos, fără diluare.
- Perfuzie intravenoasă: brivaracetam pot fi diluat într-un diluant compatibil și administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute (vezi pct 6.6). Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Administrarea de brivaracetam în bolus intravenos sau perfuzie intravenoasă nu a fost studiată în stări acute, cum este stauus epilepticus și deci, nu este recomandat în aceste stări.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Ideație suicidală și comportament suicidal

Ideația suicidală și comportamentul suicidal au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice (MAE), inclusiv brivaracetam, în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidal. Nu se cunoaște mecanismul acestui risc, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru brivaracetam.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidală și comportament suicidal și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se va recomanda să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație și comportament suicidal. Vezi și pct. 4.8, datele la copii și adolescenți.

##### Insuficiență hepatică

Datele clinice privind utilizarea brivaracetam la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă sunt limitate. Se recomandă ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

##### Excipienți

Acest medicament conține 19,1 mg sodiu per flacon, echivalent cu 1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

S-au efectuat studii formale privind interacțiunile doar la adulți.

##### Interacțiuni farmacodinamice

###### *Tratament concomitent cu levetiracetam*

În studiile clinice, cu toate că datele sunt limitate, nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate (vezi pct. 5.1).

###### *Interacțiune cu alcoolul etilic*

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică între brivaracetam 200 mg, monodoză și etanol 0,6 g/l perfuzie continuă la subiecții sănătoși, nu au existat interacțiuni farmacocinetice, însă brivaracetam aproape a dublat efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

##### Interacțiuni farmacocinetice

###### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii brivaracetam*

Datele *in vitro* sugerează că brivaracetam prezintă un potențial de interacțiune redus. Principala cale de metabolizare a brivaracetamului este prin hidroliză independentă de CYP. O a doua cale de metabolizare implică hidroxilarea mediată de CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut. Sunt disponibile date clinice limitate care sugerează faptul că administrarea concomitentă de canabidiol poate crește expunerea plasmatică la brivaracetam, posibil prin intermediul inhibării CYP2C19, însă relevanța clinică este incertă.

###### *Rifampicină*

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic (600 mg/zi timp de 5 zile), a redus aria de sub curba concentrației plasmatice de brivaracetam (ASC) cu 45%. Prescripții trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

### MAE puternic inductoare enzimatică

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam scad la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carmazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei (vezi tabelul 1).

### Alți inductori enzimatici

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

### Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Brivaracetam administrat în doze de 50 sau 150 mg/zi nu a afectat ASC a midazolamului (metabolizat de CYP3A4). Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut.

Studiile *in vitro* au arătat că brivaracetam determină o inhibare scăzută a izoformelor CYP450 sau nu le inhibă deloc cu excepția CYP2C19. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam). La testarea *in vitro* brivaracetam nu a indus CYP1A1/2, dar a indus ușor CYP3A4 și CYP2B6. Nu s-a detectat inducerea CYP3A4 *in vivo* (vezi midazolam mai sus). Nu s-a investigat inducerea CYP2B6 *in vivo* și brivaracetam poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2B6 (de exemplu efavirenz). Studiile de interacțiune pentru a determina efectele inhibitorii potențiale asupra transportorilor au concluzionat că nu au existat efecte relevante clinic *in vitro* cu excepția OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibă OAT3, jumătatea concentrației inhibitorii maxime fiind de 42 de ori mai mare decât C<sub>max</sub> la doza clinică maximă. Brivaracetam 200 mg/zi poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OAT3.

### Medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între brivaracetam (50 mg/zi până la 200 mg/zi) și alte MAE au fost investigate în cadrul unei analize cumulate a concentrațiilor plasmatice de medicament de la toate studiile de fază 2-3 într-o analiză farmacocinetică a populației din studiile de fază 2-3 controlate placebo și în studiile dedicate privind interacțiunile între medicamente (pentru următoarele medicamente: carbamazepină, lamotrigină, fenitoină și topiramă). Efectul interacțiunilor asupra concentrației plasmatice este prezentat pe scurt în tabelul 1 (creștere indicată de simbolul „↑” și scădere indicată de simbolul „↓”, aria de sub curba concentrației plasmatice față de curba „ASC”, concentrația maximă observată exprimată ca C<sub>max</sub>).

Tabelul 1: Interacțiuni farmacocinetice între brivaracetam și alte MAE

MAE administrat concomitent	Influența MAE asupra concentrației plasmatice de brivaracetam	Influența brivaracetam asupra concentrației plasmatice de MAE
Carbamazepină	ASC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Carbamazepină - Nu există Carbamazepină-epoxidă ↑ (Vezi mai jos) Nu sunt necesare ajustări de doză.
Clobazam	Nu există date disponibile	Nu există
Clonazepam	Nu există date disponibile	Nu există
Lacosamidă	Nu există date disponibile	Nu există
Lamotrigină	Nu există	Nu există
Levetiracetam	Nu există	Nu există
Oxcarbazepină	Nu există	Nu există (monohidroxi derivat, MHD)
Fenobarbital	ASC 19% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există
Fenitoină	ASC 21% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există <sup>a</sup> ASC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalin	Nu există date disponibile	Nu există
Topiramă	Nu există	Nu există
Acid valproic	Nu există	Nu există
Zonisamidă	Nu există date disponibile	Nu există

<sup>a</sup> bazat pe un studiu care a implicat administrarea unei doze care depășește doza terapeutică de brivaracetam de 400 mg/zi.

## Carbamazepină

Brivaracetam este un inhibitor reversibil moderat al epoxid hidrolazei care determină o concentrație crescută de epoxi-carbamazepină, un metabolit activ al carbamazepinei. În studiile controlate, concentrația plasmatică de epoxi-carbamazepină a crescut cu o medie de 37%, 62% și 98%, cu o variație minoră pentru dozele de brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi. Nu s-au observat riscuri privind siguranța. Brivaracetamul și valproatul nu au avut efect cumulativ asupra ASC pentru epoxi-carbamazepină.

## Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a brivaracetamului (100 mg/zi) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg) nu a influențat farmacocinetica nici uneia dintre substanțe. La administrarea concomitentă a brivaracetamului în doză de 400 mg/zi (dublul dozei zilnice maxime recomandate) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg), s-a observat o reducere a valorilor ASC pentru estrogen și progesteron cu 27%, respectiv 23%, fără impact asupra supresiei ovulației. Nu au existat în general modificări în profilurile concentrație-timp ale markerilor endogeni estradiol, progesteron, hormon luteinizant (LH), hormon de stimulare foliculară (FSH) și globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârstă fertilă

Medicii vor aborda aspectele de planificare familială și contracepție alături de femeile aflate la vârstă fertilă care iau brivaracetam (vezi pct. Sarcină).

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, utilizarea brivaracetamului va trebui să fie reevaluată cu atenție.

### Sarcină

#### *Risc în legătură cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general*

Pentru toate medicamentele antiepileptice, s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prezintă o prevalență a malformațiilor de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care primește tratament, a fost observată o creștere atunci când a fost folosită politerapia, cu toate că gradul în care tratamentul și/sau boala subiacentă sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat. Întreruperea tratamentelor antiepileptice poate conduce la exacerbarea bolii, ceea ce ar putea dăuna mamei și fătului.

#### *Risc în legătură cu brivaracetamul*

Datele privind utilizarea brivaracetam la femeile însărcinate sunt limitate. Nu există date privind transferul placentar la oameni, însă s-a demonstrat că brivaracetam trece prin placentă la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni. Studiile efectuate la animale nu au detectat niciun potențial teratogen al brivaracetamului (vezi pct. 5.3).

În studiile clinice, brivaracetam a fost utilizat ca tratament adjuvant, iar atunci când a fost utilizat alături de carbamazepină, a indus o creștere asociată cu doza a concentrației de metabolit activ, epoxi-carbamazepină (vezi pct. 4.5). Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică a acestui efect în sarcină.

Ca măsură de precauție, brivaracetam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar din punct de vedere clinic (dacă beneficiul terapeutic al mamei depășește în mod clar riscul potențial pentru făt).

### Alăptare

Nu se cunoaște dacă brivaracetam se excretă în laptele matern uman. Studiile derulate pe șobolani au demonstrat că brivaracetam se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.3). Se va decide dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu brivaracetam, luând în considerare beneficiul pe care îl aduce medicamentul mamei. În cazul administrării concomitente de brivaracetam și carbamazepină, cantitatea de epoxi-carbamazepină excretată în laptele matern ar putea crește. Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică.

### Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul brivaracetamului asupra fertilității la oameni. La șobolani, brivaracetam nu a avut efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brivaracetam are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta somnolență, amețeală și alte simptome la nivelul sistemului nervos central (SNC). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se vor familiariza cu efectele brivaracetamului asupra capacității lor de a desfășura astfel de activități.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (<10%), în cazul administrării brivaracetam, au fost: somnolență (14,3%) și amețeală (11,0%). Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Somnolența și oboseala (8,2%) au fost raportate cu o incidență mai mare odată cu creșterea dozei.

Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 3,5%, 3,4% și 4,0% pentru pacienții randomizați la brivaracetam la doze de 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi și 1,7% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu brivaracetam au fost amețeala (0,8%) și convulsiile (0,8%).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei bazei de date referitoare la siguranță a trei studii controlate cu placebo, cu doză fixă, la subiecți cu vârsta  $\geq 16$  ani, sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse raportate în studiile clinice
<b>Infecții și infestări</b>	Frecvente	gripă
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	Mai puțin frecvente	neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	hipersensibilitate de tip I
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvente	scăderea poftei de mâncare
<b>Tulburări psihice</b>	Frecvente	depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	ideație suicidală, tulburări psihice, agresivitate, agitație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	amețeală, somnolență
	Frecvente	convulsie, vertij
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	infecții ale căilor respiratorii superioare, tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Frecvente	greață, vărsături, constipație
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	oboseală

##### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenia a fost raportată la 0,5% (6/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0% (0/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Patru dintre acești subiecți prezentau valori scăzute ale neutrofilelor la momentul inițial și au prezentat o scădere suplimentară a numărului de neutrofile după inițierea tratamentului cu brivaracetam. Niciunul dintre cele 6 cazuri de neutropenie nu a fost sever, nu a necesitat tratament special și nu a condus la întreruperea tratamentului cu brivaracetam și niciunul nu a prezentat infecții asociate.

Ideația suicidară a fost raportată la 0,3% (3/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și 0,7% (3/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice derulate pe termen scurt la pacienții epileptici tratați cu brivaracetam, nu au existat cazuri de sinucidere și tentative de suicid, însă ambele au fost raportate în studii de extensie deschise (vezi pct. 4.4).

Reacții sugestive pentru hipersensibilitate imediată (de tip I) au fost raportate la un număr mic de pacienți tratați cu brivaracetam (9/3022) în timpul studiilor clinice.

Reacțiile adverse în cazul administrării intravenoase, în general, par să fie similare cu cele observate în cazul administrării pe cale orală. Administrarea intravenoasă a fost asociată cu durere la nivelul locului de perfuzie, la 2,8% dintre pacienți.

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al brivaracetamului observat la copii a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți. În studiile cu regim deschis, necontrolate, pe termen lung, ideația suicidară a fost raportată la 4,7% din pacienții copii și adolescenți (mai frecvent la adolescenți), comparativ cu 2,4% din adulți, iar tulburările comportamentale au fost raportate la 24,8% din pacienții copii și adolescenți, comparativ cu 15,1% din adulți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la încetarea administrării medicației de studiu. O reacție adversă suplimentară raportată la copii a fost hiperactivitatea psihomotorie (4,7%).

Există date limitate privind siguranța, în studiile deschise la copii cu vârsta între 1 lună și <4 ani. Datele disponibile cu privire la dezvoltarea neurologică la copiii cu vârsta <4 ani sunt limitate. Nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

#### Vârstnici

Dintre cei 130 pacienți vârstnici, înrolați în programul de dezvoltare de fază 2/3 cu brivaracetam (44 cu epilepsie), 100 aveau vârsta de 65-74 ani, iar 30 aveau vârsta de 75-84 ani. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici pare a fi similar cu cel observat la pacienții adulți mai tineri.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Experiența clinică în ceea ce privește supradozajul cu brivaracetam la om este limitată. Somnolența și amețeala au fost raportate la un voluntar sănătos la care s-a administrat o singură doză de 1400 mg de brivaracetam.

#### Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu brivaracetam. Tratamentul administrat în cazul unui supradozaj trebuie să includă măsuri generale de susținere. Deoarece mai puțin de 10% din brivaracetam se elimină în urină, nu se preconizează că hemodializa va îmbunătăți semnificativ clearance-ul brivaracetamului (vezi pct. 5.2).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX23

## Mecanism de acțiune

Brivaracetam manifestă o afinitate înaltă și selectivă pentru proteina 2A din veziculele sinaptice (SV2A), o glicoproteină transmembranară prezentă la nivel presinaptic în neuroni și în celulele endocrine. Cu toate că rămâne ca rolul exact al acestei proteine să fie elucidat, s-a demonstrat că modulează exocitoza neurotransmițătorilor. Legarea la SV2A este considerată principalul mecanism de activitate anticonvulsivantă a brivaracetamului.

## Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea brivaracetam ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale (POS) a fost stabilită în 3 studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doze fixe, multicentrice, la pacienți cu vârsta de 16 ani și peste. În aceste studii, doza zilnică de brivaracetam a variat între 5 și 200 mg/zi. Toate studiile au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 12 săptămâni, fără creștere treptată a dozelor. Din cei 1558 pacienți ce au primit medicamente în cadrul studiului, 1099 au primit brivaracetam. Criteriile de înrolare în studiu impuneau ca pacienții să prezinte convulsii necontrolate cu debut parțial în ciuda tratamentului cu 1 sau 2 MAE concomitente. În cursul perioadei inițiale, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut cel puțin 8 crize convulsive parțiale. Criteriile de evaluare finală principale, din studiile de fază 3, au fost reducerea procentuală a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de placebo și proporția respondenților 50% pe baza unei reduceri de 50% a frecvenței crizelor convulsive parțiale, față de momentul inițial.

Cele mai frecvente MAE, luate la momentul intrării în studiu, au fost carbamazepină (40,6%), lamotrigină (25,2%), valproat (20,5%), oxcarbazepină (16,0%), topiramă (13,5%), fenitoină (10,2%) și levetiracetam (9,8%). Frecvența mediană a crizelor la momentul inițial, în cele 3 studii, a fost de 9 crize convulsive per 28 de zile. Pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 23 ani.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. În general, brivaracetamul administrat în doze cuprinse între 50 mg/zi și 200 mg/zi, a fost eficient ca tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste.

*Tabelul 2: Rezultatele cheie de eficacitate privind frecvența crizelor convulsive parțiale pe o perioadă de 28 de zile*

Studiu	Placebo	Brivaracetam * Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
<b>Studiu N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n=96	n=101		
Proporția respondenților 50%	16,7	32,7* (p=0,0015)	~	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studiu N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Proporția respondenților 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studiu N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
Proporția respondenților 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pacienți randomizați care au primit cel puțin 1 doză de medicament investigat

~ Doze nestudiate

\* Semnificativ statistic

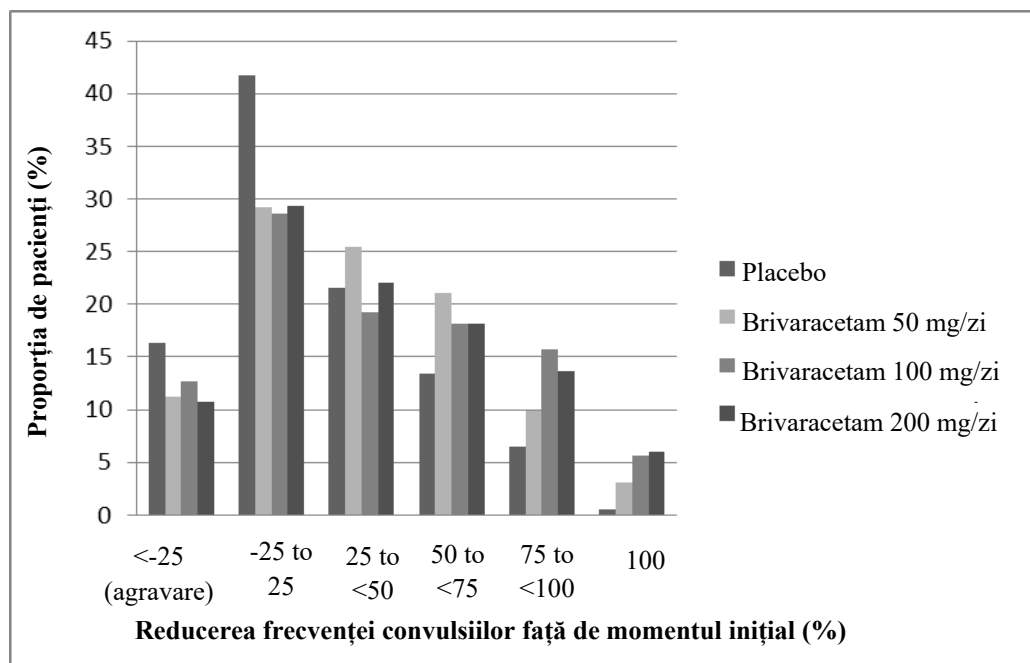
<sup>(1)</sup> Aproximativ 20% dintre pacienți au primit levetiracetam concomitent <sup>(2)</sup> Rezultatul principal pentru N01252 nu a atins semnificație statistică pe baza procedurii de testare secvențială. Doza de 100 mg/zi a fost semnificativă nominal.

În studiile clinice, reducerea frecvenței crizelor față de placebo a fost mai mare în cazul dozei de 100 mg/zi față de doza de 50 mg/zi. Brivaracetam 50 mg/zi și 100 mg/zi au prezentat un profil de siguranță similar, inclusiv evenimente adverse referitoare la SNC și cu utilizarea de lungă durată, cu excepția unei creșteri dependente de doză, a incidenței somnolenței și oboselii.



Figura 1 prezintă procentul de pacienți (excluzând pacienții tratați concomitent cu levetiracetam) în funcție de categoria de reducere a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial, timp de 28 de zile în toate cele 3 studii. Pacienții cu o creștere de peste 25% a crizelor cu debut parțial sunt prezentați în stânga în categoria „agravare”. Pacienții cu o îmbunătățire a reducerii procentuale a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial sunt indicați în cele 4 categorii localizate cel mai în dreapta. Procentele de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor au fost de 20,3%, 34,2%, 39,5%, și 37,8% pentru placebo, 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi.

Figura 1: Procent de pacienți per categorie de răspuns la crize convulsive pentru brivaracetam și placebo timp de 12 săptămâni în toate cele trei studii pivot, dublu-orb



Într-o analiză cumulată a celor trei studii pivot, nu s-au observat diferențe de eficacitate (măsurată ca rată a respondenților 50%) în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi, la administrarea concomitentă a brivaracetamului cu MAE inductoare sau neinductoare. În studiile clinice, 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) și 4,0% (10/249) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi nu au mai prezentat crize în perioada de tratament de 12 săptămâni comparativ cu 0,5% (2/418) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Îmbunătățirea prin reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor timp de 28 de zile a fost observată la pacienții tratați cu brivaracetam care aveau convulsii de tip IC (convulsii tonico-clonice generalizate secundare) la momentul inițial, (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) și 82,1% (n=75) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi comparativ cu 33,3% (n=115) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Nu s-a stabilit eficacitatea brivaracetamului în monoterapie. Nu se recomandă utilizarea brivaracetamului în monoterapie.

#### Tratamentul cu levetiracetam

În două studii randomizate, controlate placebo, de fază 3, levetiracetam a fost administrat ca MAE concomitent la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate că numărul de subiecți este limitat, nu s-au observat beneficii ale brivaracetamului față de placebo, la pacienții care iau concomitent levetiracetam, care poate reflecta competiție la locul de legare al SV2A. Nu s-au observat probleme suplimentare privind siguranța și tolerabilitatea.

Într-un al treilea studiu, o analiză pre-specificată a demonstrat eficacitate față de placebo pentru dozele de 100 mg/zi și 200 mg/zi la pacienții cu expunere anterioară la levetiracetam. Eficacitatea inferioară observată la acești pacienți comparativ cu pacienții netratați anterior cu levetiracetam a fost probabil din cauza numărului mai mare de medicamente antiepileptice anterior utilizate și a frecvenței crizelor față de momentul inițial.

#### *Vârșnici (peste 65 de ani)*

Cele trei studii pivot, dublu-orb, placebo-controlate, au inclus 38 de pacienți vârstnici, cu vârsta între 65 și 80 de

ani. Cu toate că datele sunt limitate, eficacitatea a fost similară cu cea a subiecților mai tineri.

#### *Studii de extensie deschise*

În toate studiile, 81,7% dintre pacienții care au încheiat studiile randomizate au fost înrolați în studiile de extensie deschise, de lungă durată. De la intrarea în studiile randomizate, 5,3% dintre subiecții expuși la brivaracetam timp de 6 luni (n=1.500) nu au prezentat crize convulsive, comparativ cu 4,6% și 3,7% dintre subiecții expuși timp de 12 luni (n=1188), respectiv 24 luni (n=847). Deoarece o mare parte din subiecți (26%) au întrerupt studiile deschise din cauza lipsei de eficacitate, a apărut o problemă de selecție pacienții rămași în studiu răspunzând mai bine decât cei care au terminat prematur.

La pacienții monitorizați în studiile de extensie deschise, timp de 8 ani, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile controlate cu placebo, derulate pe termen scurt.

#### Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 4 ani și peste, crizele convulsive parțiale prezintă expresii clinice similare cu cele ale adolescenților și adulților. Experiența utilizării medicamentelor antiepileptice sugerează că rezultatele studiilor de eficacitate efectuate la adulți pot fi extrapolate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste, cu condiția stabilirii ajustării dozelor la copii și adolescenți și a demonstrării siguranței (vezi pct. 5.2 și 4.8). Dozele pentru pacienții cu vârste începând de la 4 ani au fost definite utilizând ajustări ale dozelor bazate pe greutatea corporală, care au fost stabilite pentru a atinge concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulții cărora li s-au administrat doze eficiente (vezi pct. 5.2).

Un studiu de siguranță pe termen lung, necontrolat, în regim deschis a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și sub 16 ani) care au continuat tratamentul după finalizarea studiului FC (vezi pct. 5.2) și copii înrolați direct în studiul de siguranță. Copiilor care s-au înrolat direct li s-a administrat brivaracetam cu doză inițială de 1 mg/kg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la 5 mg/kg/zi prin dublarea dozei la intervale de o săptămână. Niciun copil nu a primit o doză mai mare de 200 mg/zi. Pentru copiii cu o greutate corporală de 50 kg sau peste, doza inițială de brivaracetam a fost de 50 mg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la un maximum de 200 mg/zi prin creșteri săptămânale de 50 mg/zi.

Din studiile de siguranță și FC în regim deschis, grupate, efectuate în terapia adjuvantă, la 149 copii s-a administrat brivaracetam, dintre care 116 au fost tratați timp de  $\geq 6$  luni, 107 timp de  $\geq 12$  luni, 58 timp de  $\geq 24$  luni și 28 timp de  $\geq 36$  luni.

Nu s-au stabilit eficacitatea și tolerabilitatea brivaracetam la copii cu vârsta sub 4 ani (vezi pct. 4.2). Brivaracetam a fost evaluat la acești pacienți într-un studiu farmacocinetic deschis, de scurtă durată și într-un studiu deschis în derulare, la 16 subiecți cu vârste cuprinse între 1 lună și  $< 4$  ani (vezi pct. 5.2).

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o amânare a obligației de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu brivaracetam la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu epilepsie cu crize convulsive parțiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Brivaracetam comprimate filmate, soluție orală și soluție pentru injecție intravenoasă prezintă aceeași ASC, în timp ce concentrația plasmatică maximă este ușor mai mare după administrarea intravenoasă. Brivaracetam prezintă farmacocinetică liniară și independentă de timp, cu o variabilitate intra- și interindividuală mică și absorbție completă, legare foarte redusă de proteine, excreție renală după metabolizare extinsă și metaboliți inactivi farmacologic.

#### Absorbție

Brivaracetam se absoarbe rapid și complet după administrarea orală, iar biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%.  $t_{max}$  median pentru comprimatele luate fără alimente este de 1 oră (intervalul  $t_{max}$  este de 0,25 până la 3 ore).

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în lipide a încetinit rata de absorbție ( $t_{max}$  median 3 h) și a redus concentrația plasmatică maximă (cu 37% mai mică) de brivaracetam, în timp ce mărimea absorbției nu s-a modificat.

#### Distribuție

Brivaracetam se leagă slab ( $\geq 20\%$ ) de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție este de 0,5 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei din organism.

Datorită lipofilicității sale (Log P), brivaracetam prezintă o permeabilitate ridicată prin membrana celulară.

### Metabolizare

Brivaracetam este metabolizat, în principal, prin hidroliza grupării amidă conducând la formarea acidului carboxilic corespunzător (eliminare aproximativ 60%) și, secundar, prin hidroxilarea catenei laterale de propil (eliminare aproximativ 30%). Hidroliza grupării amidă care conduce la metabolizarea acidului carboxilic (34% din doză în urină) este susținută de amidaza hepatică și extrahepatică. *In vitro*, hidroxilarea brivaracetamului este mediată în principal de CYP2C19. Ambii metaboliți sunt metabolizați mai departe, formând un acid hidroxilat comun, format, în principal, prin hidroxilarea catenei laterale propil a metabolitului acidului carboxilic (în principal de către CYP2C9). *In vivo*, la subiecții umani cu mutații ineficace ale CYP2C19, producția de hidroxi-metabolit scade de 10 ori în timp ce cea a brivaracetamului a crescut cu 22% sau 42% la persoanele cu una sau ambele alele mutante. Cei trei metaboliți nu sunt activi farmacologic.

### Eliminare

Brivaracetam se elimină în principal prin metabolizare și prin excreție în urină. Peste 95% din doză, inclusiv metaboliți, se excretă în urină în 72 de ore de la administrare. Mai puțin de 1% din doză se excretă în materii fecale și mai puțin de 10% din brivaracetam se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal ( $t_{1/2}$ ) este de aproximativ 9 ore. S-a estimat un clearance plasmatic total la pacienți de 3,6 L/h.

### Liniaritate

Farmacocinetica este proporțională cu doza de la 10 mg până la cel puțin 600 mg.

### Interacțiuni cu alte medicamente

Brivaracetam este eliminat prin multiple căi, inclusiv excreția renală, hidroliza nemediată de CYP și oxidările mediate de CYP. *In vitro*, brivaracetamul este un substrat al glicoproteinei-P umane (gp-P), nici al proteinelor de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP) 1 și 2, și probabil nici polipeptidul transportor anionic organic 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3.

Testele *in vitro* au indicat că eliminarea brivaracetamului nu trebuie să fie afectată semnificativ de niciun CYP (de ex CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 și 3A4) sau de inhibitori.

*In vitro*, brivaracetam nu a fost un inhibitor al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, sau al transportatorilor P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OCT1 la concentrații relevante clinic. *In vitro*, brivaracetam nu a indus CYP1A2.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici (65 de ani și peste)*

Într-un studiu derulat pe subiecți vârstnici (65-79 ani; cu un clearance al creatininei de 53 până la 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) care au primit brivaracetam 400 mg/zi, administrat de două ori pe zi (bid), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brivaracetam a fost de 7,9 ore și de 9,3 ore în grupele de vârstă de 65 până la 75, respectiv <75 ani. Clearance-ul plasmatic al brivaracetamului la starea de echilibru a fost similar (0,76 ml/min/kg) cu cel al subiecților masculini tineri sănătoși (0,83 ml/min/kg). (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Un studiu derulat pe subiecți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și care nu necesită dializă) a indicat că ASC plasmatică a brivaracetamului a crescut moderat (+21%) comparativ cu subiecții de control sănătoși, în timp ce ASC pentru metaboliții acid, hidroxi și hidroxiacid a crescut de 3-, 4-, respectiv 21 de ori. Clearance-ul renal al acestor metaboliți non-activi a scăzut de 10 ori. Metabolitul hidroxiacid nu a indicat probleme de siguranță în studiile non-clinice. Brivaracetam nu a fost studiat la pacienții sub hemodializă (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Un studiu farmacocinetic la subiecți cu ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) a indicat o creștere similară a expunerii la brivaracetam indiferent de gradul de severitate a bolii (50%, 57% și 59%) în raport cu subiecții de control sănătoși cu caracteristici echivalente (vezi pct. 4.2).

#### *Greutate corporală*

S-a estimat o scădere de 40% în concentrația plasmatică la starea de echilibru, într-un interval de greutate corporală între 46 kg și 115 kg. Cu toate acestea, nu este considerată a fi o diferență relevantă clinic.

## *Sex*

Nu există diferențe relevante clinic în farmacocinetica brivaracetamului în funcție de sex.

## *Rasă*

Farmacocinetica brivaracetamului nu a fost afectată semnificativ de rasă (caucazieni, asiatici) într-o modelare farmacocinetică populațională la pacienții epileptici. Numărul de pacienți cu alte origini etnice a fost limitat.

## Relația farmacocinetică/farmacodinamică

EC50 (concentrația plasmatică a brivaracetamului corespunzătoare cu 50% din efectul maxim) a fost estimată la 0,57 mg/L. Această concentrație plasmatică este ușor peste expunerea mediană obținută după administrarea dozelor de brivaracetam 50 mg/zi. Reducerea suplimentară a frecvenței crizelor se obține prin creșterea dozei la 100 mg/zi și atinge un nivel stabil la 200 mg/zi.

## Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic cu o perioadă de evaluare de 3 săptămâni și cu creștere progresivă a dozelor în 3 pași, fixată săptămânal, în care s-a utilizat brivaracetam sub formă de soluție orală, au fost evaluați 99 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <16 ani. Brivaracetam a fost administrat cu doze crescute săptămânal de aproximativ 1 mg/kg/zi, 2 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi. Toate dozele au fost ajustate în funcție de greutatea corporală și nu au depășit un maximum de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi. La finalul perioadei de evaluare, subiecții au putut fi eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung, continuând tratamentul cu ultima doză administrată (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmaticice s-au dovedit a fi proporționale cu dozele la toate grupele de vârstă. Modelarea farmacocinetică populațională a indicat că doza de 2,0 mg/kg administrată de două ori pe zi oferă aceeași concentrație plasmatică medie la starea de echilibru ca la adulții care primesc 100 mg de două ori pe zi. Clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,61 l/oră, 2,18 l/oră și 3,19 l/oră pentru copiii cu greutatea corporală de 20 kg, 30 kg și respectiv 50 kg. În comparație, clearance-ul plasmatic la pacienții adulți (greutate corporală de 70 kg) a fost estimat la 3,58 l/oră. În prezent, nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de farmacologie privind siguranța, efectele predominante au fost legate de SNC (în special depresie SNC tranzitorie și activitate locomotorie spontană redusă) observată în multipli (mai mult de 50 de ori) ai dozei farmacologic active de brivaracetam de 2 mg/kg. Nu au fost afectate funcțiile de învățare și memorare.

Efectele hepatotoxice (în special porfirie) nu au fost observate în studiile clinice însă observate în studiile toxicologice cu doze repetate administrate la câini, la o expunere similară cu ASC plasmatică. Cu toate acestea, datele toxicologice acumulate referitor la brivaracetam și la un compus înrudit structural indică faptul că modificările hepatice la câine s-au dezvoltat prin mecanisme care nu sunt relevante pentru oameni. Nu s-au observat modificări hepatice negative la șobolani și maimuțe după administrarea cronică a brivaracetamului, la o expunere de 5 și 42 de ori mai mare față de expunerea ASC clinică. La maimuțe, semnele SNC (epuizare, dezechilibru, mișcări neîndemânatic) s-au manifestat la C<sub>max</sub> clinic de 64 de ori mai mare, aceste efecte fiind mai puțin vizibile în timp.

Studiile de genotoxicitate nu au detectat activitate mutagenă sau clastogenă. Studiile de carcinogenitate nu au indicat potențial oncogen la șobolani, în timp ce incidența crescută a tumorilor hepatogene la masculii șoareci sunt considerate rezultatul unui mod de acțiune non-genotoxic asociat cu inducerea unei enzime hepatice de tipul fenobarbitonei, un fenomen cunoscut specific rozătoarelor.

Brivaracetam nu a afectat fertilitatea la masculi sau femele și nu a demonstrat un potențial teratogen la șobolan sau iepure. Embriotoxicitatea a fost observată la iepuri la o doză de brivaracetam cu toxicitate maternă, cu un nivel de expunere de 8 ori expunerea clinică pe baza ASC, la doza recomandată maximă. La șobolani, s-a demonstrat că brivaracetam traversează placentă și este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează, la concentrații similare cu nivelurile plasmaticice materne.

Brivaracetam nu a prezentat potențial de dependență la șobolani.

## Studii la animalele tinere

La șobolani tineri, cea nivelurile de expunere ale brivaracetamului de 6 până la de 15 ori expunerii clinice pe baza ASC la doza maximă recomandată, induc reacții adverse de dezvoltare (și anume mortalitate, semne clinice, greutate corporală redusă și greutate cerebrală redusă). Nu au existat reacții adverse privind funcția SNC,

examenul neuropatologic și examenul histopatologic cerebral. La câinii tineri, modificările induse de brivaracetam, la un nivel de expunere de 6 ori mai mare decât expunerea clinică pe baza ASC, au fost similare cu cele observate la animale adulte. Nu au existat reacții adverse în niciunul dintre criteriile clinice standard de dezvoltare sau maturizare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acetat de sodiu (trihidrat)  
Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului)  
Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

După diluare, soluția injectabilă/perfuzabilă de brivaracetam s-a dovedit a fi compatibilă fizic și stabilă chimic, când este amestecată cu solvenți imenționați la pct. 6.6, pentru 24 de ore și păstrată în PVC sau pungi de poliolefină la temperaturi de până la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului diluat, a se vedea pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din sticlă (tip I) cu capacitate nominală de 6 ml, închise cu dopuri din cauciuc bromobutlic, siliconate și sigilate cu capace din aluminiu-polipropilenă. Fiecare flacon conține un volum de utilizare extractibil nu mai mic de 5 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă.

Fiecare cutie conține câte 10 flacoane.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament este pentru utilizare unică; orice cantitate din soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Nu trebuie utilizată soluția ce conține particule materiale sau modificări de culoare.

Soluția injectabilă/perfuzabilă de brivaracetam este compatibilă fizic și stabilă chimic atunci când este amestecată cu următorii solvenți;

Solvenți:

- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție perfuzabilă Ringer lactat

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/022

**9. DATA PRIMEI AUTORIZAȚII/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (*Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate*)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
100 x 1 comprimat filmat  
14 x 1 comprimat filmat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/001 14 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/002 56 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/003 100 x1 comprimat filmat  
EU/1/15/1073/023 14 x comprimat filmat

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. *(Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)*

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/004 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. *(Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)*

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg comprimate  
Brivaracetam

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.

*(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)*

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 25 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (*Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate*)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
100 x 1 comprimat filmat  
14 x 1 comprimat filmat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/005 14 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/006 56 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/007 100 x1 comprimat filmat  
EU/1/15/1073/024 14 x 1 comprimat filmat

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 25 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/008 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 25 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.

*Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)*

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 25 mg comprimate  
Brivaracetam

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.

*(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)*



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 50 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
100 x 1 comprimat filmat  
14 x 1 comprimat filmat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/009 14 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/010 56 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/011 100 x1 comprimat filmat  
EU/1/15/1073/025 14 x 1 comprimat filmat

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 50 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/012 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 50 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 50 mg comprimate  
Brivaracetam

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.

*(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)*

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 75 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
100 x 1 comprimat filmat  
14 x 1 comprimat filmat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**



**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/013 14 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/014 56 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/015100 x1 comprimat filmat  
EU/1/15/1073/026 14 x 1 comprimat filmat

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 75 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/016 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 75 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 75 mg comprimate  
Brivaracetam

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.

*(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)*

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 100 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
100 x 1 comprimat filmat  
14 x 1 comprimat filmat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/017 14 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/018 56 comprimate filmate  
EU/1/15/1073/019 100 x1 comprimat filmat  
EU/1/15/1073/027 14 x 1 comprimat filmat

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU(CU BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 100 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/020 ambalaj multiplu: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (3 AMBALAJE A 56 COMPRIMATE FILMATE) (FĂRĂ BLUE BOX)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 100 mg comprimate filmate  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și lactoză anhidră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. (Exclus din cutiile cu 14 comprimate filmate)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu; nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 100 mg comprimate  
Brivaracetam

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Zile calendaristice: luni, marți, miercuri, joi, vineri, sâmbătă, duminică.  
(Nu se regăsesc pe ambalajele de 14 x 1 și 100 x 1 comprimat filmat)

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE DE CARTON/FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg/ml soluție orală  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție orală conține brivaracetam 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol lichid (E420), propilenglicol (E1520) și parahidroxibenzoat de metil (E218).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare. *(Numai pentru cutia de carton)*

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

300 ml soluție orală  
Două seringi pentru administrare orală (5 ml și 10 ml) sunt incluse în ambalaj. Discutați cu medicul dumneavoastră pe care trebuie să o utilizați.  
Siringă de 10 ml și 5 ml *(ca simboluri – numai pentru cutia de carton)*

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
A nu se utiliza după 5 luni de la prima deschidere a flaconului.  
Data deschiderii *(Numai pentru cutia de carton)*

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60 (*Adresa numai pentru cutia de carton*)  
B-1070 Bruxelles  
Belgia (*nume și adresă numai pentru cutia de carton, siglă pe cutie și etichetă*)

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/021

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

briviact 10 mg/ml (*Numai pentru cutia de carton*)

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (*Numai pentru cutia de carton*)

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

(*Numai pentru cutia de carton*)

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă  
brivaracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține brivaracetam 10 mg.  
Un flacon de 5 ml conține brivaracetam 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține acetat de sodiu (trihidrat), acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

50 mg/5 ml  
10 flacoane soluție injectabilă/perfuzabilă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1073/022

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Briviact 10 mg/ml injecție/perfuzie  
brivaracetam  
IV

**2. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

50 mg/5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Briviact 10 mg comprimate filmate**  
**Briviact 25 mg comprimate filmate**  
**Briviact 50 mg comprimate filmate**  
**Briviact 75 mg comprimate filmate**  
**Briviact 100 mg comprimate filmate**  
brivaracetam

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact
3. Cum să luați Briviact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Briviact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### 1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează

#### Ce este Briviact

Briviact conține substanța activă brivaracetam. Face parte dintr-o clasă de medicamente denumite „anti-epileptice”. Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul epilepsiei.

#### Pentru ce se utilizează Briviact

- Briviact este utilizat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.
- Se utilizează pentru tratarea unei forme de epilepsie în care apar crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară.
- Crizele convulsive parțiale sunt crize care debutează afectând doar o parte a creierului. Aceste crize convulsive parțiale se pot răspândi și extinde apoi pe zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului - sunt denumite crize convulsive parțiale cu „generalizare secundară”.
- Acest medicament v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de crize convulsive manifestate.
- Briviact se utilizează împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact

#### Nu luați Briviact dacă:

- sunteți alergic(ă) la brivaracetam, alți compuși chimici asemănători precum levetiracetam sau piracetam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Dacă aveți nelămuriri, discutați cu medicul sau farmacistul înainte de a lua Briviact.

#### Atenționări și precauții

Înainte să luați Briviact, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- Aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere. La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Briviact s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți astfel de gânduri, adresați-vă imediat medicului.
- Aveți probleme ale ficatului – doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza.

#### Copii

Briviact nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii cu vârsta sub 4 ani.

### **Briviact împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de Briviact:

- rifampicină – un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.
- sunătoare (de asemenea, cunoscută sub numele de *Hypericum perforatum*) – un medicament pe bază de plante folosit pentru a trata depresia și anxietatea, precum și alte afecțiuni.

### **Briviact împreună cu alcool**

- Nu se recomandă asocierea acestui medicament cu alcool
- Dacă beți alcool în timp ce luați Briviact, efectele alcoolului s-ar putea amplifica.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu este recomandat să luați Briviact dacă sunteți gravidă sau alăptați deoarece nu se cunosc efectele Briviact asupra sarcinii, fătului sau asupra nou-născutului.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului ar putea conduce la intensificarea crizelor și afecta copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

- Este posibil să manifestați somnolență, amețală sau stare de oboseală pe durata administrării Briviact.
- Este mai probabil ca aceste efecte să apară la începutul tratamentului sau după creșterea dozei.
- Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu utilizați unelte sau utilaje înainte să observați cum vă afectează medicamentul.

### **Briviact conține lactoză și sodiu**

Briviact comprimate filmate conțin:

- lactoză (un tip de zahăr) – Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
- sodiu – Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Briviact**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Veți lua Briviact împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

### **Cât să luați**

Medicul dumneavoastră va stabili doza zilnică corectă pentru dumneavoastră. Luați doza zilnică împărțită în două doze egale, o dată dimineața și o dată seara, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

#### Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult

- Doza recomandată este cuprinsă între 25 mg și 100 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

#### Copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 50 kg

- Doza recomandată este cuprinsă între 0,5 mg și 2 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

#### Persoane cu probleme ale ficatului

Dacă aveți probleme cu ficatul:

- Ca adult, adolescent sau copil cu greutatea de 50 kg sau mai mult, doza maximă pe care trebuie să o luați este de 75 mg de două ori pe zi.

- Ca adolescent sau copil cu greutatea mai mică de 50 kg, doza maximă pe care trebuie să o luați este de 1,5 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi.

#### **Cum să luați comprimatele de Briviact**

- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar de lichid.
- Medicamentul poate fi luat cu sau fără alimente.

#### **Cât timp să luați Briviact**

Briviact este folosit ca tratament de lungă durată – continuați să luați Briviact până când vă spune medicul dumneavoastră să întrerupeți tratamentul.

#### **Dacă luați mai mult Briviact decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Briviact decât trebuia, adresați-vă medicului. Este posibil să vă simțiți amețit(ă) și somnoros (sommoroasă).

#### **Dacă uitați să luați Briviact**

- Dacă ați uitat să vă luați doza, luați-o imediat ce vă aduceți aminte.
- Luați apoi următoarea doză la ora la care ați fi luat-o în mod normal.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigur.

#### **Dacă încetați să luați Briviact**

- Nu întrerupeți administrarea acestui medicament decât la recomandarea medicului. Întreruperea tratamentului ar putea crește numărul de crize.
- Dacă medicul dumneavoastră decide să vă întrerupă tratamentul cu acest medicament, vă va instrui cum să reduceți doza pas cu pas. Acest lucru previne revenirea sau agravarea crizelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- somnolență sau amețeală

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- gripă
- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- convulsii, senzația că „se învârt toate în jur” (vertij)
- stare de rău, constipație
- depresie, anxietate, incapacitatea de a dormi (insomnie), iritabilitate
- infecții ale nasului și gâtului (cum este „răceala comună”), tuse
- scăderea apetitului

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reacții alergice
- gândire anormală și/sau pierderea contactului cu realitatea (tulburare psihotică), agresivitate, excitație nervoasă (agitație)
- gânduri sau tentative de autovătămare sau de sinucidere: spuneți imediat medicului dumneavoastră
- scăderea numărului de celule albe din sânge (denumită „neutropenie”) - indicată de analizele de sânge

#### **Reacții adverse suplimentare la copii**

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- agitație și hiperactivitate (hiperactivitate psihomotorie)

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin

sistemul național de raportare menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Briviact

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Briviact

- Substanța activă este brivaracetam. Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg sau 100 mg.
- Celelalte componente sunt:

Nucleu: croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, betadex, lactoză anhidră, stearat de magneziu

#### Film:

- 10 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc.
- 25 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172).
- 50 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).
- 75 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).
- 100 mg comprimate filmate: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

### Cum arată Briviact și conținutul ambalajului

Briviact 10 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, având diametru de 6,5 mm și sunt marcate cu "u 10" pe una dintre fețe.

Briviact 25 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare gri, având dimensiunile de 8,9 mm x 5,0 mm și sunt marcate cu "u 25" pe una dintre fețe.

Briviact 50 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, având dimensiunile de 11,7 mm x 6,6 mm și sunt marcate cu "u 50" pe una dintre fețe.

Briviact 75 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare violet, având dimensiunile de 13,0 mm x 7,3 mm și sunt marcate cu "u 75" pe una dintre fețe.

Briviact 100 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare verde-gri, având dimensiunile de 14,5 mm x 8,1 mm și sunt marcate cu "u 100" pe una dintre fețe.

Comprimatele Briviact sunt ambalate în blistere furnizate în cutii de carton conținând fiecare 14, 56, 14 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate sau în ambalaje multiple conținând 168 comprimate filmate (3 ambalaje de 56).

Toate cutiile conțin blistere de PVC/PCTFE - aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.



**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Briviact 10 mg/ml soluție orală

brivaracetam

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact
3. Cum să luați Briviact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Briviact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează

##### Ce este Briviact

Briviact conține substanța activă brivaracetam. Face parte dintr-o clasă de medicamente denumite „anti-epileptice”. Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul epilepsiei.

##### Pentru ce se utilizează Briviact

- Briviact este utilizat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.
- Se utilizează pentru tratarea unei forme de epilepsie în care apar de crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară.
- Crizele convulsive parțiale sunt crize care debutează afectând doar o parte a creierului. Aceste crize convulsive parțiale se pot răspândi și extinde apoi pe zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului - sunt denumite crize convulsive parțiale cu „generalizare secundară”.
- Acest medicament v-a fost de către medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de crize convulsive manifestate.
- Briviact se utilizează împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact

##### **Nu luați Briviact dacă:**

- sunteți alergic(ă) la brivaracetam, alți compuși chimici asemănători precum levetiracetam sau piracetam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă aveți nelămuriri, discutați cu medicul sau farmacistul înainte de a lua Briviact.

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Briviact, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- Aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere. La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Briviact s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți astfel de gânduri, adresați-vă imediat medicului.
- Aveți probleme ale ficatului – doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza.

##### **Copii**

Briviact nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii cu vârsta sub 4 ani.

##### **Briviact împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de Briviact:

- rifampicină - un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.
- sunătoare (de asemenea, cunoscută sub numele de *Hypericum perforatum*) un medicament pe bază de plante folosit pentru a trata depresia și anxietatea, precum și alte afecțiuni.

### **Brivact împreună cu alcool**

- Nu se recomandă asocierea acestui medicament cu alcool
- Dacă beți alcool în timp ce luați Brivact, efectele alcoolului s-ar putea amplifica.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu este recomandat să luați Brivact dacă sunteți gravidă sau alăptați deoarece nu se cunosc efectele Brivact asupra sarcinii, fătului sau asupra nou-născutului.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului ar putea conduce la intensificarea crizelor și afecta copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

- Este posibil să manifestați somnolență, amețală sau stare de oboseală pe durata administrării Brivact.
- Este mai probabil ca aceste efecte să apară la începutul tratamentului sau după creșterea dozei.
- Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu utilizați unelte sau utilaje înainte să observați cum vă afectează medicamentul.

### **Brivact soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil, sodiu, sorbitol și propilenglicol**

- Parahidroxibenzoat de metil (E218): Acesta poate provoca reacții alergice (posibil întârziate).
- Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per mililitru, adică practic „nu conține sodiu”.
- Sorbitol (E420) (un tip de zahăr): Acest medicament conține 239,8 mg sorbitol per fiecare ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră are) intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul căreia fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte să vi se administreze dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) sau să utilizați acest medicament.
- Propilenglicol (E1520): Acest medicament conține maximum 5,5 mg propilenglicol per fiecare mililitru.

## **3. Cum să luați Brivact**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Veți lua Brivact împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

### **Cât să luați**

Medicul dumneavoastră va stabili doza zilnică corectă pentru dumneavoastră. Luați doza zilnică împărțită în două doze egale, o dată dimineața și o dată seara, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

#### Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult

- Doza recomandată este cuprinsă între 25 mg și 100 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

#### Copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 50 kg

- Doza recomandată este cuprinsă între 0,5 mg și 2 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

Tabelul de mai jos prezintă doar exemple de doze care pot fi luate. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, în funcție de greutatea dumneavoastră.

Doze administrate de două ori pe zi pentru copiii începând cu vârsta de 4 ani cu greutatea mai mică de 50 kg.				
Greutate corporală	0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg	1 mg/kg = 0,1 ml/kg	1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg	2 mg/kg = 0,2 ml/kg
10 kg	0,5 ml	1 ml	1,5 ml	2 ml
15 kg	0,75 ml	1,5 ml	2,25 ml	3 ml
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
50 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml

#### Persoane cu probleme ale ficatului

Dacă aveți probleme cu ficatul:

- Ca adult, adolescent sau copil cu greutatea de 50 kg sau mai mult, doza maximă pe care trebuie să o luați este de 75 mg de două ori pe zi.
- Ca adolescent sau copil cu greutatea mai mică de 50 kg, doza maximă pe care trebuie să o luați este de 1,5 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi.

#### **Cum să luați Briviact soluție orală**

- Puteți lua Briviact soluție orală așa cum este sau diluată în apă sau suc cu puțin timp înainte de înghițire.
- Medicamentul poate fi luat cu sau fără alimente.

#### **Instrucțiuni de utilizare pentru pacienți/îngrijitori:**

Două seringi pentru administrare orală vor fi incluse în cutie. Discutați cu medicul dumneavoastră pe care trebuie să o utilizați.

- În cazul în care aveți o greutate mai mică de 20 kg, trebuie să utilizați seringă pentru administrare orală de 5 ml furnizată în cutie pentru a asigura o dozare precisă.
- În cazul în care aveți o greutate de 20 kg sau mai mult, medicul vă va recomanda să utilizați seringă pentru administrare orală de 5 ml sau cea de 10 ml furnizată în cutie pentru a asigura o dozare precisă.

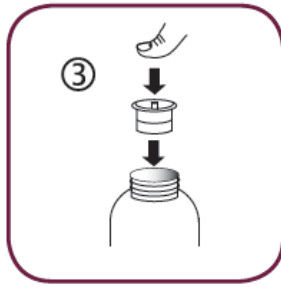
Seringă pentru administrare orală de 5 ml	Seringă pentru administrare orală de 10 ml
Seringa pentru administrare orală de 5 ml prezintă 2 gradații suprapuse: în trepte de 0,25 ml și în trepte de 0,1 ml.	Seringa pentru administrare orală de 10 ml prezintă o singură gradație, în trepte de 0,25 ml.

- Deschideți flaconul: apăsați capacul și rotiți-l în sens invers acelor de ceasornic (figura 1)



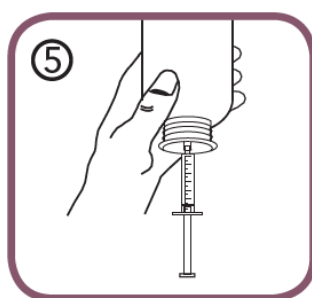
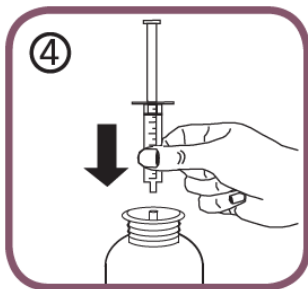
#### Parcurgeți acești pași prima dată când luați Briviact:

- Îndepărtați adaptorul de pe seringă pentru administrare orală (figura 2).
- Introduceți adaptorul seringii în gâtul flaconului (figura 3). Asigurați-vă că este bine fixat. Nu este necesar să scoateți adaptorul după utilizare.

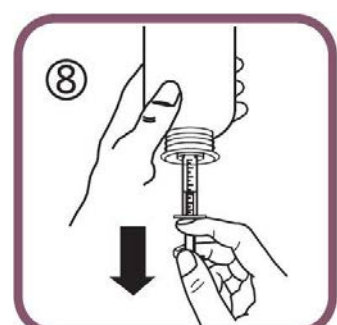
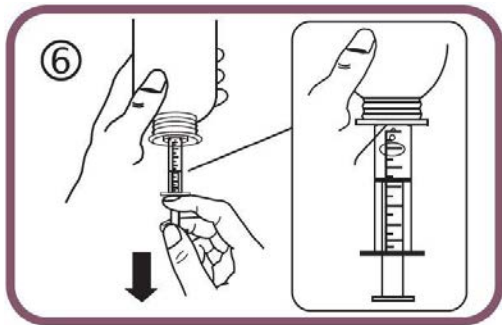


Parcurgeți acești pași de fiecare dată când luați Briviact:

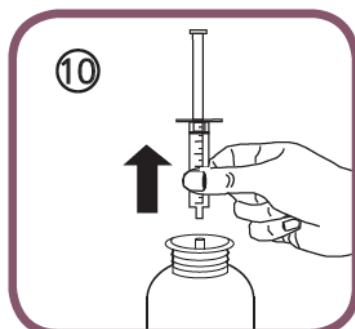
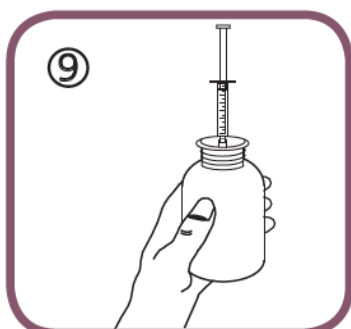
- Introduceți seringa în deschiderea adaptorului (figura 4).
- Răsturnați flaconul cu susul în jos (figura 5).



- Țineți flaconul răsturnat într-o mână și folosiți cealaltă mână pentru a umple seringa.
- Trageți pistonul în jos pentru a umple seringa pentru administrare orală cu o cantitate mică de soluție (figura 6).
- Împingeți apoi pistonul în sus pentru a îndepărta orice bule de aer posibile (figura 7).
- Trageți pistonul în jos până la marcajul în mililitri (ml) corespunzător dozei prescrisă de medicul dumneavoastră (figura 8).

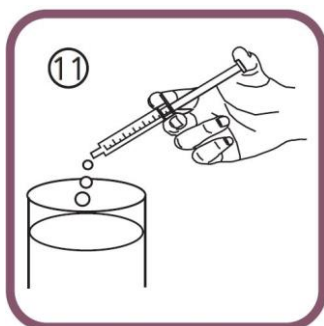


- Întoarceți la loc flaconul în poziția normală (figura 9).
- Scoateți seringa din adaptor (figura 10).



Există două moduri în care puteți alege să beți medicamentul:

- vărsați conținutul seringii în apă (sau suc) prin apăsarea pistonului către baza seringii pentru administrare orală (figura 11) –va trebui apoi să beți toată apa (adăugați doar suficientă încât să fie ușor de băut) **sau**
- beți soluția direct din seringă pentru administrare orală, fără apă –beți tot conținutul seringii (figura 12).



- Închideți flaconul cu ajutorul capacului filetat din plastic (nu este necesar să scoateți adaptorul).
- Spălați seringă numai cu apă (figura 13).
- Păstrați flaconul, seringă pentru administrare orală și prospectul în cutie.



#### **Cât timp să luați Brivact**

Brivact este folosit ca tratament de lungă durată – continuați să luați Brivact până când vă spune medicul dumneavoastră să întrerupeți tratamentul.

#### **Dacă luați mai mult Brivact decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Brivact decât trebuia, adresați-vă medicului. Este posibil să vă simțiți amețit(ă) și somnoros (ă).

#### **Dacă uitați să luați Brivact**

- Dacă ați uitat să vă luați doza, luați-o imediat ce vă aduceți aminte.
- Luați apoi următoarea doză la ora la care ați fi luat-o în mod normal.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigur.

#### **Dacă încetați să luați Brivact**

- Nu întrerupeți administrarea acestui medicament decât la recomandarea medicului. Întreruperea tratamentului ar putea crește numărul de crize.
- Dacă medicul dumneavoastră decide să vă întrerupă tratamentul cu acest medicament, vă va instrui cum să reduceți doza pas cu pas. Acest lucru previne revenirea sau agravarea crizelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- somnolență sau amețeală

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- gripă
- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- convulsii, senzația că „se învârt toate în jur” (vertij)
- stare de rău, constipație
- depresie, anxietate, incapacitatea de a dormi (insomnie), iritabilitate
- infecții ale nasului și gâtului (cum este „răceala comună”), tuse
- scăderea apetitului

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reacții alergice
- gândire anormală și/sau pierderea contactului cu realitatea (tulburare psihotică), agresivitate, excitație nervoasă (agitație)
- gânduri sau tentative de autovătămare sau de sinucidere: spuneți imediat medicului dumneavoastră
- scăderea numărului de celule albe din sânge (denumită „neutropenie”) - indicată de analizele de sânge

### Reacții adverse suplimentare la copii

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- agitație și hiperactivitate (hiperactivitate psihomotorie)

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Briviac

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- A se utiliza în maxim 5 luni de la prima deschidere a flaconului.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Briviac

Substanța activă este brivaracetam.

Fiecare mililitru (ml) conține brivaracetam 10 miligrane (mg).

Celelalte componente sunt: citrat de sodiu, acid citric anhidru, parahidroxibenzoat de metil (E218), carmeloză sodică, sucraloză, sorbitol lichid (E420), glicerol (E422), aromă de zmeură (propilenglicol (E1520) 90% - 98%), apă purificată.

### Cum arată Briviac și conținutul ambalajului

Briviac 10 mg/ml soluție orală este un lichid ușor vâscos, limpede, incolor spre gălbui.

Flaconul de sticlă de 300 ml Briviac este ambalat într-o cutie de carton care conține o seringă pentru administrare orală de 10 ml și o seringă pentru administrare orală de 5 ml și un adaptor pentru seringă.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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

**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: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

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

**Polska**

UCB Pharma 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)

**United Kingdom**  
UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă brivaracetam

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact
3. Cum să luați Briviact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Briviact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Briviact și pentru ce se utilizează**

##### Ce este Briviact

Briviact conține substanța activă brivaracetam. Face parte dintr-o clasă de medicamente denumite „anti-epileptice”. Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul epilepsiei.

##### Pentru ce se utilizează Briviact

- Briviact este utilizat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.
- Se utilizează pentru tratarea unei forme de epilepsie în care apar crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară.
- Crizele convulsive parțiale sunt crize care debutează afectând doar o parte a creierului. Aceste crize convulsive parțiale se pot răspândi și extinde apoi pe zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului - sunt denumite crize convulsive parțiale cu „generalizare secundară”.
- Acest medicament v-a fost de către medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de crize convulsive manifestate.
- Briviact se utilizează împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Briviact**

##### **Nu utilizați Briviact dacă:**

- sunteți alergic(ă) la brivaracetam, alți compuși chimici asemănători precum levetiracetam sau piracetam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă aveți nelămuriri, discutați cu medicul sau farmacistul înainte de a lua Briviact.

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Briviact, adresați-vă medicului sau farmacistului dacă:

- Aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere. La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Briviact s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți astfel de gânduri, adresați-vă imediat medicului.
- Aveți probleme ale ficatului – doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza.

##### **Copii**

Briviact nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii cu vârsta sub 4 ani.

##### **Briviact împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece doctorul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de Briviact:

- rifampicină - un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.

- sunătoare (de asemenea, cunoscută sub numele de *Hypericum perforatum*) un medicament pe bază de plante folosit pentru a trata depresia și anxietatea, precum și alte afecțiuni.

### **Briviact împreună cu alcool**

- Nu se recomandă asocierea acestui medicament cu alcool
- Dacă beți alcool în timp ce luați Briviact, efectele alcoolului s-ar putea amplifica.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu este recomandat să luați Briviact dacă sunteți gravidă sau alăptați deoarece nu se cunosc efectele Briviact asupra sarcinii, fătului sau asupra nou-născutului.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului ar putea conduce la intensificarea crizelor și afecta copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

- Este posibil să manifestați somnolență, amețală sau stare de oboseală pe durata administrării Briviact.
- Este mai probabil ca aceste efecte să apară la începutul tratamentului sau după creșterea dozei.
- Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu utilizați unelte sau utilaje înainte să observați cum vă afectează medicamentul.

### **Briviact conține sodiu**

Acest medicament conține 19,1 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1% din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

## **3. Cum să luați Briviact**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Veți lua Briviact împreună cu alte medicamente pentru tratamentul epilepsiei.

- Tratamentul cu Briviact poate fi inițiat prin administrare orală (sub formă de comprimate sau de soluție orală) sau injectabilă sau perfuzabilă.
- Soluția injectabilă/perfuzabilă de Briviact este utilizată pentru o perioadă scurtă de timp, atunci când Briviact nu poate fi luat pe cale orală.
- Conversia de la administrarea orală de Briviact la administrarea injectabilă/perfuzabilă și invers, poate fi făcută direct.

### **Cât să luați**

Medicul dumneavoastră va stabili doza zilnică corectă pentru dumneavoastră. Luați doza zilnică împărțită în două doze egale, o dată dimineața și o dată seara, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

#### Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult

- Doza recomandată este cuprinsă între 25 mg și 100 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

#### Copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 50 kg

- Medicul dumneavoastră poate prescrie injecția doar pentru câteva zile, dacă nu puteți lua medicamentul pe gură.
- Doza recomandată este cuprinsă între 0,5 mg și 2 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide apoi ajustarea dozei pentru a găsi doza optimă pentru dumneavoastră.

#### Persoane cu probleme ale ficatului

Dacă aveți probleme cu ficatul:

- Ca adult, adolescent sau copil cu greutatea de 50 kg sau mai mult, doza maximă ce va fi administrată este de 75 mg de două ori pe zi.
- Ca adolescent sau copil cu greutatea mai mică de 50 kg, doza maximă ce va fi administrată este de 1,5 mg pe kilogram greutate corporală, de două ori pe zi.

### **Cum se administrează Briviact**

Briviact este administrat sub formă de injecție sau perfuzie într-o venă de către un medic sau o asistentă medicală. Medicamentul este injectat lent în venă sau administrat sub formă de perfuzie (picurare) timp de 15 minute.

### **Cât timp să luați Briviact**

- Medicul dumneavoastră va decide câte zile de administrare injectabilă sau perfuzabilă aveți nevoie.
- În cazul tratamentului de lungă durată cu Briviact, medicul dumneavoastră vă va indica să luați Briviact sub formă de comprimate sau soluție orală.

### **Dacă luați mai mult Briviact decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Briviact decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Dacă încetați să luați Briviact**

- Nu întrerupeți administrarea acestui medicament decât la recomandarea medicului. Întreruperea tratamentului ar putea crește numărul de crize.
- Dacă medicul dumneavoastră decide să vă întrerupă tratamentul cu acest medicament, vă va instrui cum să reduceți doza pas cu pas. Acest lucru previne revenirea sau agravarea crizelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- somnolență sau amețală

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- gripă
- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- convulsii, senzația că „se învârt toate în jur” (vertij)
- stare de rău, constipație
- durere sau disconfort la locul de injectare sau perfuzare
- depresie, anxietate, incapacitatea de a dormi (insomnie), iritabilitate
- infecții ale nasului și gâtului (cum este „răceala comună”), tuse
- scăderea apetitului

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reacții alergice
- gândire anormală și/sau pierderea contactului cu realitatea (tulburare psihotică), agresivitate, excitație nervoasă (agitație)
- gânduri sau tentative de autovătămare sau de sinucidere: spuneți imediat medicului dumneavoastră
- scăderea numărului de celule albe din sânge (denumită „neutropenie”) - indicată de analizele de sânge

### **Reacții adverse suplimentare la copii**

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- agitație și hiperactivitate (hiperactivitate psihomotorie)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Briviact**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Fiecare flacon de soluție injectabilă Briviact trebuie utilizat doar o singură dată (de unică folosință). Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.
- Trebuie utilizată doar soluția limpede, care nu prezintă particule și modificări de culoare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Briviact

Substanța activă este brivaracetam.

- Fiecare ml conține brivaracetam 10 mg.
- Fiecare flacon de 5 ml conține brivaracetam 50 mg.

Celelalte componente sunt: acetat de sodiu (trihidrat), acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Briviact și conținutul ambalajului

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră, sterilă.

Briviact 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă, flacon a 5 ml, este ambalat într-o cutie de carton cu 10 flacoane.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

#### Österreich

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

**Espania**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

**Următoarele informații sunt destinate doar medicilor și personalului medical**

Soluția injectabilă de Briviact poate fi administrată sub forma unei injecții în bolus sau în perfuzie.

- bolus intravenos: poate fi administrat direct, fără diluare
- perfuzie intravenoasă: poate fi administrată timp de 15 minute într-un solvent compatibil

Briviact pot fi diluat cu următoarele soluții: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție Ringer lactat.

Fiecare flacon de soluție injectabilă de Briviact trebuie să fie utilizat doar o singură dată (de unică folosință). Orice soluție neutilizată trebuie să fie aruncată (vezi pct. 3).

#### **Anexa IV**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS pentru brivaracetam, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

O serie de cinci pacienți au raportat creșteri majore ale concentrațiilor plasmatice de brivaracetam (cu 95% până la 280%) în timpul introducerii terapiei adjuvante cu canabidiol. Mecanismul de interacțiune nu este clar, dar e posibil să fie prin inhibarea CYP2C19. Relevanța clinică a interacțiunii nu este sigură. Având în vedere aceste date, PRAC este de acord că informațiile trebuie să fie reflectate la pct. 4.5 a RCP.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru brivaracetam, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin brivaracetam este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse ale informațiilor referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.