ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg tabletki powlekane
Briviact 25 mg tabletki powlekane
Briviact 50 mg tabletki powlekane
Briviact 75 mg tabletki powlekane
Briviact 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Briviact 10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg brywaracetamu.

Briviact 25 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg brywaracetamu.

Briviact 50 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg brywaracetamu.

Briviact 75 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg brywaracetamu.

Briviact 100 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg brywaracetamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Briviact 10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana 10 mg zawiera 88 mg laktozy.

Briviact 25 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana 25 mg zawiera 94 mg laktozy.

Briviact 50 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana 50 mg zawiera 189 mg laktozy.

Briviact 75 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana 75 mg zawiera 283 mg laktozy.

Briviact 100 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana 100 mg zawiera 377 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Briviact 10 mg tabletki powlekane
Białe lub białawe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm z wytłoczonym napisem „u10” po jednej stronie.

Briviact 25 mg tabletki powlekane
Szare, owalne tabletki powlekane o wymiarach 8,9 mm x 5,0 mm z wytłoczonym napisem „u25” po jednej stronie.

Briviact 50 mg tabletki powlekane
Żółte, owalne tabletki powlekane o wymiarach 11,7 mm x 6,6 mm z wytłoczonym napisem „u50” po jednej stronie.

Briviact 75 mg tabletki powlekane
Fioletowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach 13,0 mm x 7,3 mm z wytłoczonym napisem „u75” po jednej stronie.

Briviact 100 mg tabletki powlekane
Zielonoszare, owalne tabletki powlekane o wymiarach 14,5 mm x 8,1 mm z wytłoczonym napisem „u100” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Briviact jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z padaczką.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lekarz powinien wybrać najbardziej odpowiednią postać produktu i jego moc w zależności od masy ciała pacjenta i zaleconej dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecane dawkowanie u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. Dawkę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych, mniej więcej co 12 godzin.

Zalecana dawka początkowa	**Zalecana dawka podtrzymująca**	**Zakres dawki terapeutycznej***
Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli		
50 mg/dobę (albo 100 mg/dobę)**	100 mg/dobę	50 - 200 mg/dobę
Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg		
1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 2 mg/kg mc./dobę)**	2 mg/kg mc./dobę	1–4 mg/kg mc./dobę
Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg		
1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 2,5 mg/kg mc./dobę)**	2,5 mg/kg mc./dobę	1–5 mg/kg mc./dobę

* W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w tym zakresie dawek terapeutycznych.
** W zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów

Dorośli
Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę, w zależności od oceny lekarza odnośnie oczekiwanego zmniejszenia napadów z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych. W zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można dostosować w zakresie dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej
Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawki 100 mg/dobę w zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów padaczkowych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 100 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg
Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawek wynoszących maksymalnie 2 mg/kg mc./dobę w zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów padaczkowych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2 mg/kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie skutecznych dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę.

Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg
Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawek wynoszących maksymalnie 2,5 mg/kg mc./dobę w oparciu o ocenę lekarza dotyczącą potrzeby kontroli napadów. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2,5 mg/kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w zakresie dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 5 mg/kg mc./dobę.

Pominięcie dawki
W razie pominięcia jednej lub większej liczby dawek, zaleca się przyjęcie pojedynczej dawki, gdy tylko pacjent sobie o tym fakcie przypomni, oraz przyjęcie kolejnej dawki o zwykłej porze rano lub wieczorem. Może to pozwolić uniknąć spadku stężenia brywaracetamu w osoczu poniżej poziomu skuteczności i zapobiec wystąpieniu napadu padaczkowego.

Przerwanie stosowania
W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu, pacjentom w wieku od 16 lat zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o 50 mg/dobę co tydzień. W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu, pacjentom w wieku poniżej 16 lat zaleca się zmniejszanie dawki o maksymalnie połowę co tydzień, aż do osiągnięcia dawki 1 mg/kg mc./dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi poniżej 50 kg) lub 50 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej).
Po jednym tygodniu leczenia dawką 50 mg/dobę, w ostatnim tygodniu terapii zaleca się zastosowanie dawki 20 mg/dobę.

<u>Specjalne grupy pacjentów</u>

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku ≥65 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania brywaracetamu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.
Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych, nie ma potrzeby dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
U dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, ekspozycja na brywaracetam była podwyższona.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, we wszystkich stadiach tych zaburzeń, zaleca się stosowanie następujących dostosowanych dawek, podawanych w dwóch dawkach podzielonych mniej więcej co 12 godzin (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności wątroby.

Wiek i masa ciała	**Zalecana dawka początkowa**	**Zalecana maksymalna dawka dobowa**
Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli	50 mg/dobę	150 mg/dobę
Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg	1 mg/kg mc./dobę	3 mg/kg mc./dobę
Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg	1 mg/kg mc./dobę	4 mg/kg mc./dobę

Pacjenci pediatryczni w wieku poniżej 2 lat
Dotychczas nie ustalono skuteczności stosowania brywaracetamu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednakże nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki powlekane zawierające brywaracetam należy przyjmować doustnie i połykać w całości, popijając płynem. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2). U pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek w całości albo pacjentów, którym nie można podać dawki z użyciem całych tabletek, należy stosować produkt leczniczy Briviact w postaci roztworu doustnego 10 mg/ml.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirolidonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych w różnych wskazaniach produktami przeciwpadaczkowymi, w tym brywaracetamem, opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała także niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania brywaracetamu.
Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów występowania myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby w razie wystąpienia oznak myśli i zachowań samobójczych zgłaszali się po pomoc medyczną (patrz także punkt 4.8, dane dotyczące dzieci i młodzieży).

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania brywaracetamu u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

W związku z leczeniem brywaracetamem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych działań, a potem prowadzić ścisłą obserwację pod kątem reakcji skórnych. Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić brywaracetam i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Substancje pomocnicze

Nietolerancja laktozy

Brywaracetam, tabletki powlekane zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

Zawartość sodu
Brywaracetam zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Formalne badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z lewetyracetamem
W badaniach klinicznych, choć ich liczba była ograniczona, u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewetyracetam nie zaobserwowano korzyści wynikających ze stosowania brywaracetamu w porównaniu do placebo. Nie zaobserwowano dodatkowych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub tolerancji leczenia (patrz punkt 5.1).

Interakcje z alkoholem
W badaniu dotyczącym interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych nie wykazano u zdrowych ochotników interakcji farmakokinetycznych pomiędzy brywaracetamem w pojedynczej dawce wynoszącej 200 mg a etanolem podanym w ciągłym wlewie w dawce 0,6 g/l. Brywaracetam zwiększył jednak około dwukrotnie wpływ alkoholu na funkcje psychoruchowe, czujność i pamięć. Nie zaleca się spożywania alkoholu w trakcie leczenia brywaracetamem.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę brywaracetamu
Dane pochodzące z badań *in vitro* sugerują, że brywaracetam charakteryzuje się niskim potencjałem interakcji. Główny szlak rozkładu brywaracetamu polega na hydrolizie niezależnej od CYP.
Drugi szlak rozkładu związany jest z hydroksylacją, w której pośredniczy CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Stężenia brywaracetamu w osoczu mogą się zwiększać, gdy produkt podawany jest jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP2C19 (np. flukonazolem, fluwoksaminą), jednakże ryzyko klinicznie istotnych interakcji, w których pośredniczy CYP2C19, uznaje się za niskie. Dostępne są ograniczone dane kliniczne sugerujące, że jednoczesne podawanie kannabidiolu może zwiększać stężenie brywaracetamu w osoczu, prawdopodobnie poprzez inhibicję CYP2C19, ale znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne.

Ryfampicyna
U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie z silnym induktorem enzymów, ryfampicyną (600 mg/dobę przez 5 dni), zmniejszyło obszar powierzchni pod krzywą (AUC) brywaracetamu o 45%. Należy rozważyć dostosowanie dawki brywaracetamu u pacjentów rozpoczynających lub kończących leczenie ryfampicyną.

Leki przeciwpadaczkowe będące silnymi induktorami enzymów
Stężenia brywaracetamu w osoczu zmniejszają się podczas jego stosowania jednocześnie z lekami przeciwpadaczkowymi, które są silnymi induktorami enzymów (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), jednak nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz tabela 1).

Inne induktory enzymów
Przewiduje się, że inne silne induktory enzymów, takie jak ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać ogólną ekspozycję na brywaracetam. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia z zastosowaniem ziela dziurawca.

Wpływ brywaracetamu na inne produkty lecznicze
Brywaracetam w dawkach od 50 do 150 mg/dobę nie wpływał na AUC midazolamu (metabolizowanego przez CYP3A4). Ryzyko istotnych klinicznie interakcji z CYP3A4 jest niskie.

Badania *in vitro* wykazały, że brywaracetam w niewielkim stopniu wpływa hamująco na izoformy CYP450 (lub wcale ich nie hamuje) oprócz CYP2C19. Brywaracetam może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19 (np.: lanzoprazolu, omeprazolu, diazepamu). W badaniach *in vitro* briwaracetam nie indukował CYP1A1/2, ale powodował indukcję CYP3A4 i CYP2B6. W warunkach *in vivo* nie zaobserwowano indukcji CYP3A4 (patrz „midazolam" powyżej). Indukcji CYP2B6 nie badano w warunkach *in vivo,* a brywaracetam może zmniejszać stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2B6 (np.: efawirenzu). Badania interakcji *in vitro* prowadzone w celu ustalenia potencjalnego hamującego wpływu na białka transportowe, nie wykazały efektów istotnych klinicznie, oprócz wpływu na OAT3. W warunkach *in vitro* brywaracetam hamował OAT3, przy stężeniu inhibitorowym (IC50) 42-krotnie większym niż C_{max} w największej dawce klinicznej. Brywaracetam w dawce 200 mg/dobę może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OAT3.

<u>Leki przeciwpadaczkowe</u>

Potencjalne interakcje pomiędzy brywaracetamem (50 mg/dobę do 200 mg/dobę) i innymi lekami przeciwpadaczkowymi badano w zbiorczej analizie stężeń leku w osoczu z wszystkich badań klinicznych fazy 2-3, w analizie farmakokinetyki w populacji badań fazy 2-3 z kontrolą placebo oraz w dedykowanych badaniach dotyczących interakcji pomiędzy lekami (dla następujących leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina, lamotrygina, fenytoina i topiramat). Wpływ interakcji na stężenie w osoczu zestawiono w tabeli 1 (zwiększenie oznaczono symbolem „↑", a zmniejszenie symbolem „↓", stężenie w osoczu odpowiadające polu pod krzywą w funkcji czasu oznaczono symbolem „AUC", a maksymalne obserwowane stężenie symbolem „C_{max}").

Tabela 1: Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy brywaracetamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Lek przeciwpadaczkowy	**Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie brywaracetamu w osoczu**	**Wpływ brywaracetamu na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu**

podawany jednocześnie		
Karbamazepina	AUC 29% ↓ C_{max} 13% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Karbamazepina - brak Epoksyd karbamazepiny ↑ (patrz niżej). Brak konieczności modyfikacji dawki.
Klobazam	Brak danych	Brak
Klonazepam	Brak danych	Brak
Lakozamid	Brak danych	Brak
Lamotrygina	Brak	Brak
Lewetyracetam	Brak	Brak
Okskarbazepina	Brak	Brak (pochodna monohydroksylowa, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak
Fenytoina	AUC 21% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak [a] AUC 20% ↑ [a] C_{max} 20% ↑
Pregabalina	Brak danych	Brak
Topiramat	Brak	Brak
Kwas walproinowy	Brak	Brak
Zonisamid	Brak danych	Brak

[a] na podstawie badania, w którym podawano większe niż lecznicze dawki brywaracetamu, wynoszące 400 mg /dobę

Karbamazepina
Brywaracetam jest umiarkowanym, odwracalnym inhibitorem hydrolazy epoksydowej, co prowadzi do zwiększenia stężenia epoksydu karbamazepiny, aktywnego metabolitu karbamazepiny. W kontrolowanych badaniach klinicznych stężenie epoksydu karbamazepiny w osoczu wzrastało o średnio 37%, 62% i 98% z niewielką zmiennością dla dawek brywaracetamu wynoszących, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę. Nie zaobserwowano ryzyka związanego z bezpieczeństwem stosowania. Nie stwierdzono efektu addycyjnego brywaracetamu i walproinianu na AUC epoksydu karbamazepiny.

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie brywaracetamu (100 mg/dobę) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnej z tych substancji. W przypadku podawania brywaracetamu w dawce 400 mg/dobę (dwukrotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg), zaobserwowano zmniejszenie AUC estrogenu i progestagenu o, odpowiednio, 27% i 23%, bez wpływu na hamowanie owulacji. Zasadniczo nie zaobserwowano zmian stężenia w osoczu w czasie w przypadku markerów endogennych – estradiolu, progesteronu, hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy omówić metody planowania rodziny i antykoncepcji (patrz: Ciąża) z kobietami w wieku rozrodczym przyjmującymi brywaracetam.

Jeśli kobieta zdecyduje się zajść w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć stosowanie brywaracetamu.

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi
W przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych wykazano, że u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż w ogólnej populacji (około 3%). Obserwowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej; jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu leczenie i (lub) choroba podstawowa są odpowiedzialne za wystąpienie wad. Przerwanie skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

Ryzyko związane z brywaracetamem
Dane dotyczące stosowania brywaracetamu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Brak danych dotyczących przenikania brywaracetamu przez łożysko u ludzi, ale wykazano, że brywaracetam łatwo przenika przez łożysko u szczurów (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi jest nieznane. W badaniach na zwierzętach nie wykryto działania teratogennego brywaracetamu (patrz punkt 5.3).

Brywaracetam stosowano w badaniach klinicznych w leczeniu wspomagającym. Po zastosowaniu z karbamazepiną wywoływał związane z dawką zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu, epoksydu karbamazepiny (patrz punkt 4.5). Brak wystarczających danych pozwalających ustalić kliniczne znaczenie tego efektu w okresie ciąży.

Ze względów ostrożności brywaracetamu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to klinicznie konieczne (tj. korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Brywaracetam jest wydzielany do kobiecego mleka. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie brywaracetamu, uwzględniając korzyści związane z leczeniem dla matki. Podczas jednoczesnego podawania brywaracetamu i karbamazepiny, ilość epoksydu karbamazepiny wydzielanego z mlekiem matki może ulec zwiększeniu. Brak wystarczajcych danych, aby ocenić znaczenie kliniczne tego efektu.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu brywaracetamu na płodność u ludzi. Nie zaobserwowano wpływu brywaracetamu na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brywaracetam ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ze względu na możliwe zróżnicowanie osobniczej wrażliwości niektórzy pacjenci mogą doświadczać senności, zawrotów głowy i innych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pacjentom należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania innych, potencjalnie niebezpiecznych maszyn, dopóki nie jest znany wpływ brywaracetamu na zdolność do wykonywania takich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10%) w przypadku leczenia brywaracetamem były: senność (14,3%) i zawroty głowy (11,0%). Ich nasilenie było zwykle łagodne lub umiarkowane. Senność i zmęczenie zgłaszano częściej podczas zwiększania dawki.

Odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosił 3,5%, 3,4% i 4,0% u pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej brywaracetam w dawce, odpowiednio: 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę oraz 1,7% u pacjentów przyjmujących placebo. Działaniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do odstawienia brywaracetamu były zawroty głowy (0,8%) i drgawki (0,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej, działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie analizy bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w trzech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów w wieku ≥16 lat oraz zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.
Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość typu I
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
	Niezbyt często	Myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, agresja, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), senność
	Często	Drgawki, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona(1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie

(1) Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenię zgłaszano u 0,5% (6/1099) pacjentów przyjmujących brywaracetam oraz 0% (0/459) pacjentów przyjmujących placebo. U czterech z tych osób, liczba neutrofili odnotowana przed przystąpieniem do leczenia była obniżona. Dodatkowe zmniejszenie liczby neutrofili wystąpiło u tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia brywaracetamem. Żaden z 6 przypadków neutropenii nie był ciężki, nie wymagał specyficznego leczenia ani nie doprowadził do przerwania stosowania brywaracetamu i nie wiązał się z występowaniem infekcji.

Myśli samobójcze zgłoszono u 0,3% (3/1099) pacjentów przyjmujących brywaracetam i 0,7% (3/459) pacjentów przyjmujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania brywaracetamu u pacjentów z padaczką nie odnotowano przypadków samobójstwa ani prób samobójczych, jednakże donoszono o nich w otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych dotyczących brywaracetamu, u niewielkiej liczby pacjentów (9/3022), zgłaszano występowanie reakcji przypominających nadwrażliwość natychmiastową (typu I).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u osób dorosłych. W prowadzonych metodą otwartej próby, niekontrolowanych, długoterminowych badaniach myśli samobójcze obserwowano u 4,7% dzieci i młodzieży ocenianych w wieku od 6 lat (częściej u młodzieży) w porównaniu z 2,4% zgłoszeń od pacjentów dorosłych, natomiast zaburzenia dotyczące zachowania zgłaszano u 24,8% dzieci i młodzieży w porównaniu z 15,1% u pacjentów dorosłych. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, charakter inny niż poważny i ich wystąpienie nie prowadziło do przerwania stosowania badanego leku.
Dodatkowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci była nadmierna aktywność psychoruchowa (4,7%).

Nie ujawniono szczególnego wzorca zdarzeń niepożądanych (ZN) u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do <4 lat w porównaniu z dziećmi ze starszych grup wiekowych. Nie zidentyfikowano istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, wskazujących na zwiększoną częstość występowania określonego ZN w tej grupie wiekowej. Stosowanie brywaracetamu u dzieci poniżej 2 lat nie jest wskazane, ze względu na fakt, że dostępne dane są ograniczone.
Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące noworodków.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Spośród 130 uczestników (44 z padaczką) w podeszłym wieku biorących udział w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 brywaracetamu, 100 pacjentów było w wieku 65–74 lata, a 30 w wieku 75–84 lata. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku wydaje się podobny do obserwowanego u młodszych pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania brywaracetamu u ludzi jest ograniczone. Senność i zawroty głowy zgłoszono w przypadku zdrowego pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1400 mg brywaracetamu.
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu: nudności, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego), zaburzenia równowagi, lęk, zmęczenie, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja i myśli samobójcze. Na ogół działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak swoistego antidotum w razie przedawkowania brywaracetamu. Leczenie przedawkowania powinno uwzględniać ogólne środki wspomagające. Ponieważ mniej niż 10% brywaracetamu wydalane jest z moczem, uważa się, że hemodializa nie zwiększy istotnie klirensu brywaracetamu (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX23

Mechanizm działania

Brywaracetam charakteryzuje się wysokim i wybiórczym powinowactwem do białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), glikoproteiny przezbłonowej występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Chociaż dokładna rola tego białka pozostaje niewyjaśniona, wykazano, że moduluje ono egzocytozę neuroprzekaźników. Uważa się, że wiązanie z białkiem SV2A stanowi główny mechanizm padaczkowego działania brywaracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność brywaracetamu w leczeniu wspomagającym w napadach padaczkowych częściowych (POS, *partial-onset seizures*) potwierdzono w 3 wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, z zastosowaniem stałej dawki, w których udział wzięli pacjenci w wieku powyżej 16 lat. Dawka dobowa brywaracetamu wynosiła w tych badaniach od 5 do 200 mg/dobę. We wszystkich badaniach zastosowano 8-tygodniowy okres początkowy oraz 12-tygodniowy okres leczenia bez zwiększania dawki. Z 1558 pacjentów otrzymujących badany lek, 1099 podawano brywaracetam. Kryteria włączenia do badania wymagały wystąpienia u pacjentów niekontrolowanych napadów padaczkowych częściowych, pomimo leczenia za pomocą 1 lub 2 jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. U pacjentów musiało wystąpić w okresie początkowym co najmniej 8 napadów padaczkowych częściowych. Głównymi punktami końcowymi w badaniach fazy 3 było procentowe zmniejszenie częstości POS w porównaniu do grupy placebo oraz 50% odsetek odpowiedzi z 50% redukcją częstości POS, w porównaniu do wartości wyjściowych.
Lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi najczęściej w momencie włączenia do badania były: karbamazepina (40,6%), lamotrygina (25,2%), walproinian (20,5%), okskarbazepina (16,0%), topiramat (13,5%), fenytoina (10,2%) i lewetyracetam (9,8%). Mediana początkowej częstości występowania napadów w tych 3 badaniach wynosiła 9 napadów w ciągu 28 dni. Średni czas trwania padaczki u pacjentów wynosił 23 lata.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 2. Ogólnie brywaracetam był skuteczny w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych częściowych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat, po zastosowaniu dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Tabela 2: Główne wyniki dotyczące skuteczności dla częstości występowania napadów padaczkowych częściowych w ciągu 28 dni

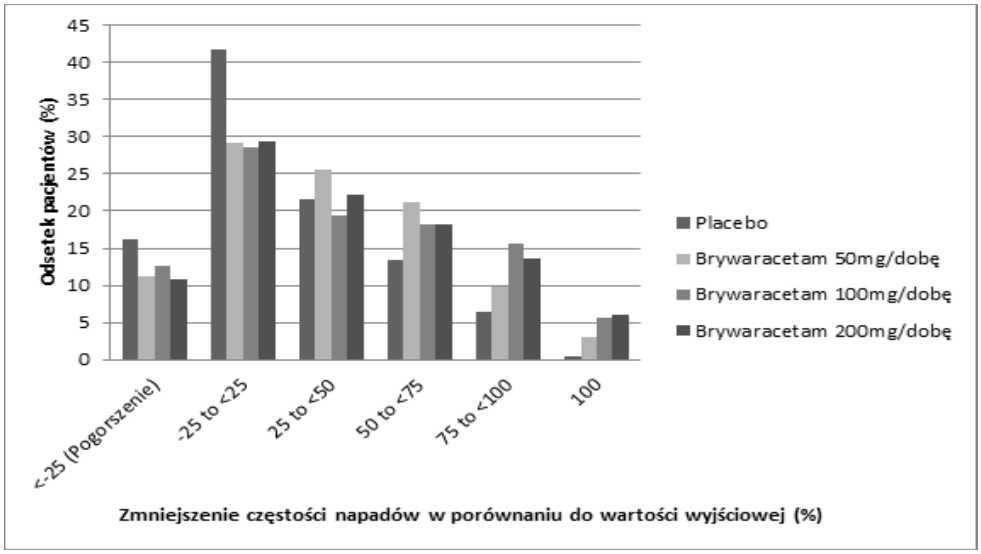
Badanie	**Placebo**	**Brywaracetam** * istotność statystyczna **(wartość p)**		
		50 mg/dobę	**100 mg/dobę**	**200 mg/dobę**
Badanie N01253(1)				
	n = 96	n = 101		
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	22,0* (p = 0,004)	~	~
Badanie N01252(1)				
	n =100	n = 99	n =100	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0(2) (p = 0,023)	~
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	9,2 (p=0,0274)	20,5(2) (p = 0,010)	~
Badanie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	21,6	~	38,9* (p <0,001)	37,8* (p <0,001)
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	~	22,8* (p <0,001)	23,2* (p <0,001)

n = przydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku
~ dawka nie była badana
* Istotność statystyczna
(1) Około 20% pacjentów stosowało jednocześnie lewetyracetam.
(2) Główny wynik w przypadku badania N01252 nie osiągnął istotności statystycznej na podstawie procedury testowania sekwencyjnego. Dawka 100 mg/dobę była teoretycznie istotna.

W badaniach klinicznych zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, w porównaniu do placebo, było większe po zastosowaniu dawki 100 mg/dobę niż po zastosowaniu dawki 50 mg/dobę. Z wyjątkiem zależnego od dawki zwiększenia częstości występowania senności i zmęczenia, brywaracetam w dawce 50 mg/dobę i 100 mg/dobę charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa, w tym pod względem działań niepożądanych związanych z OUN oraz w przypadku stosowania długoterminowego.

Wykres 1 przedstawia odsetek pacjentów (z wyłączeniem pacjentów stosujących jednocześnie lewetyracetam) według kategorii: zmniejszenie częstości napadów częściowych w ciągu 28 dni w porównaniu do wartości wyjściowych we wszystkich 3 badaniach. Pacjentów, u których wystąpiło ponad 25% zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych częściowych, przedstawiono w grupie kolumn po lewej stronie jako „pogorszenie". Pacjentów, u których wystąpiła poprawa pod względem procentowej redukcji częstości występowania napadów padaczkowych częściowych, przedstawiono w 4 skrajnych grupach kolumn po prawej stronie. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, wyniosły 20,3%, 34,2%, 39,5%, i 37,8% dla, odpowiednio, placebo, dawki 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę.

Wykres 1: Odsetek pacjentów według kategorii: zmiana częstości napadów padaczkowych po zastosowaniu brywaracetamu i placebo (ponad 12 tygodni), we wszystkich trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby



W zbiorczej analizie danych z trzech kluczowych badań klinicznych nie zaobserwowano różnic dotyczących skuteczności (mierzonej jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła 50% reakcja na leczenie) w zakresie dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę, po skojarzeniu brywaracetamu z indukującymi i nieindukującymi lekami przeciwpadaczkowymi. W badaniach klinicznych napady padaczkowe nie wystąpiły w 12-tygodniowym okresie leczenia u 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę w porównaniu do 0,5% (2/418) pacjentów przyjmujących placebo.

Poprawę w zakresie mediany procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni zaobserwowano u pacjentów z napadami typu IC (napady toniczno-kloniczne wtórnie uogólnione) w punkcie wyjściowym badania leczonych brywaracetamem [wynosiła: 66,6% (n = 62), 61,2% (n = 100) i 82,1% (n = 75) dla pacjentów przyjmujących brywaracetam odpowiednio w dawce 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę, w porównaniu do placebo 33,3% (n = 115)].

Nie ustalono skuteczności brywaracetamu w monoterapii. Nie zaleca się stosowania brywaracetamu w monoterapii.

Leczenie z lewetyracetamem

W dwóch badaniach klinicznych 3 fazy, z randomizacją i kontrolą z użyciem placebo, 20% pacjentów podawano lewetyracetam, jako lek przeciwpadaczkowy stosowany jednocześnie z brywaracetamem. Chociaż liczba pacjentów była ograniczona, nie zaobserwowano, by brywaracetam był bardziej skuteczny niż placebo u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewetyracetam, co może wiązać się z współzawodnictwem w miejscu wiązania SV2A. Nie odnotowano innych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji.

W trzecim badaniu, wstępnie przygotowana analiza, wykazała przewagę brywaracetamu w dawkach 100 mg/dobę i 200 mg/dobę nad placebo, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na lewetyracetam. Mniejsza skuteczność obserwowana u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami, którzy nie stosowali wcześniej lewetyracetamu, była prawdopodobnie związana z większa liczbą stosowanych wcześniej leków przeciwpadaczkowych i większą częstością występowania napadów padaczkowych w punkcie wyjściowym.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
W trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, wzięło udział 38 pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat). Chociaż dane są ograniczone, skuteczność była porównywalna do obserwowanej u młodszych uczestników badań.

Otwarte badania rozszerzone
We wszystkich badaniach 81,7% pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach z randomizacją, zostało włączonych do długoterminowych, otwartych badań rozszerzonych. Od momentu włączenia do badania z randomizacją napady padaczkowe nie wystąpiły u 5,3% pacjentów poddanych ekspozycji na brywaracetam przez 6 miesięcy (n = 1500) w porównaniu do 4,6% i 3,7% uczestników poddanych ekspozycji przez, odpowiednio, 12 miesięcy (n = 1188) i 24 miesiące (n = 847). Ponieważ duży odsetek pacjentów (26%) przerwał badanie otwarte w związku z brakiem skuteczności, mógł nastąpić błąd w trakcie doboru próby badanej, gdyż pacjenci, którzy kontynuowali badanie odpowiedzieli lepiej na leczenie niż ci, którzy ukończyli badanie przedwcześnie.
U pacjentów obserwowanych w otwartych badaniach rozszerzonych przez okres do 8 lat, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkotrwałych badaniach z kontrolą placebo.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat lub starszych napady padaczkowe częściowe mają podobną patofizjologię, jak obserwowane u młodzieży i dorosłych. Doświadczenia w stosowaniu leków przeciwpadaczkowych sugerują, że wyniki badań oceny skuteczności z udziałem osób dorosłych można przenieść na dzieci w wieku co najmniej 2 lat pod warunkiem określenia dostosowanej dawki do podawania dzieciom oraz potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 5.2 i 4.8). Dawki dla dzieci w wieku od 2 lat określono poprzez dostosowanie na podstawie masy ciała i ustalono je tak, aby uzyskać stężenie leku w osoczu podobne do obserwowanego u osób dorosłych przyjmujących skuteczne dawki (punkt 5.2).

Do długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania bez grupy kontrolnej dotyczącego oceny bezpieczeństwa stosowania włączono dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 16 lat), które kontynuowały leczenie po zakończeniu badania farmakokinetycznego (patrz punkt 5.2), dzieci, które kontynuowały leczenie po zakończeniu badania dotyczącego bezpieczeństwa dożylnego podania leku (i.v.) oraz dzieci włączone bezpośrednio do badania dotyczącego oceny bezpieczeństwa. U dzieci włączonych bezpośrednio do badania leczenie brywaracetamem rozpoczynano od dawki początkowej 1 mg/kg mc./dobę, którą w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, zwiększano do 5 mg/kg mc./dobę przez podwajanie dawki w odstępach tygodniowych. Żadne dziecko nie otrzymało dawki przekraczającej 200 mg/dobę. W przypadku dzieci o masie ciała 50 kg lub większej leczenie brywaracetamem rozpoczynano od dawki początkowej 50 mg/dobę, którą w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji zwiększano do 200 mg/dobę poprzez dodawanie 50 mg/dobę co tydzień.

Łącznie w ramach otwartych badań dotyczących oceny bezpieczeństwa i farmakokinetyki brywaracetam w terapii wspomagającej podano 186 dzieciom z napadami częściowymi w wieku od 1 miesiąca do<16 lat, z których 149 przyjmowało lek przez co najmniej 3 miesiące, 138 – co najmniej 6 miesięcy, 123 – co najmniej 12 miesięcy, 107 – co najmniej 24 miesiące, a 90 – co najmniej 36 miesięcy.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego zawierającego brywaracetam w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z padaczką z napadami padaczkowymi częściowymi (aby uzyskać informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brywaracetam w postaci tabletek powlekanych, roztworu doustnego i roztworu do wstrzykiwań dożylnych charakteryzuje się taką samą wartością AUC, natomiast maksymalne stężenie w osoczu jest nieznacznie większe po podaniu dożylnym. Brywaracetam wykazuje liniową i niezależną od czasu farmakokinetykę z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą. Cechuje go: całkowite wchłanianie, bardzo niski stopień wiązania z białkami, wydzielanie z moczem po znacznej biotransformacji. Jego metabolity są nieaktywne farmakologicznie.

Wchłanianie

Brywaracetam jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 100%. Mediana wartości t_{max} w przypadku tabletek przyjmowanych bez pokarmu wynosi 1 godzinę (zakres t_{max} od 0,25 do 3 h).
Podanie z posiłkiem bogatym w tłuszcze spowalniało tempo wchłaniania (mediana wartości t_{max} 3 h) i zmniejszało maksymalne stężenie brywaracetamu w osoczu (37% niższe), podczas gdy stopień wchłaniania pozostał niezmieniony.

Dystrybucja

Brywaracetam słabo (≤20%) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg, jest to wartość zbliżona do objętości dystrybucji całkowitej wody w organizmie.
Ze względu na swe lipofilne właściwości (Log P) brywaracetam łatwo przenika przez błony komórkowe.

Metabolizm

Brywaracetam jest metabolizowany przede wszystkim w drodze hydrolizy części amidowej do postaci odpowiadającej kwasowi karboksylowemu (około 60% eliminacji) oraz w drodze hydroksylacji bocznego łańcucha propylowego (około 30% eliminacji). Hydroliza części amidowej, w wyniku której powstaje metabolit kwasu karboksylowego (34% dawki w moczu), zachodzi przy udziale amidazy wątrobowej i pozawątrobowej. W warunkach *in vitro* w hydroksylacji brywaracetamu uczestniczy głównie CYP2C19. Oba metabolity są metabolizowane dalej, tworząc powszechnie występujący kwas hydroksylowy powstały głównie poprzez hydroksylację bocznego łańcucha propylowego kwasu karboksylowego (głównie przy udziale CYP2C9).
In vivo u ludzi, u których występują nieaktywne mutacje CYP2C19, wytwarzanie hydroksymetabolitu jest 10-krotnie zmniejszone, a stężenie samego brywaracetamu wzrasta o około 22% lub 42% u osób z jednym lub dwoma zmutowanymi allelami. Te trzy metabolity nie są aktywne farmakologicznie.

Eliminacja

Brywaracetam jest wydalany głównie po przemianach metabolicznych oraz z moczem. Ponad 95% dawki, w tym metabolity, wydalane jest z moczem w ciągu 72 godzin po przyjęciu. Mniej niż 1% dawki wydalany jest z kałem, a mniej niż 10% dawki brywaracetamu wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 9 godzin. Całkowity klirens osoczowy u pacjentów oszacowano na 3,6 l/h.

Liniowość

Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki w zakresie od 10 mg do co najmniej 600 mg.

Interakcje z produktami leczniczymi

Brywaracetam jest wydalany z organizmu wieloma szlakami, w tym przez nerki, drogą hydrolizy, w której nie pośredniczy CYP oraz drogą utleniania z udziałem CYP. W warunkach *in vitro*

brywaracetam nie był substratem ludzkiej P-glikoproteiny (P-gp) ani białek oporności wielolekowej (MRP) 1 i 2, ani prawdopodobnie polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.
W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory CYP (np.: CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4) nie powinny znacząco wpływać na dystrybucję brywaracetamu.

In vitro, brywaracetam w stężeniach istotnych klinicznie nie był inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani cząsteczek transportujących P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1. *In vitro* brywaracetam nie indukował CYP1A2.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
W badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku (65 do 79 lat; z klirensem kreatyniny od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) przyjmujących brywaracetam w dawce dobowej 400 mg w dwóch dawkach podzielonych, okres półtrwania brywaracetamu w osoczu wyniósł 7,9 godziny oraz 9,3 godziny w grupach, odpowiednio, od 65 do 75 lat oraz >75 lat. Klirens osoczowy brywaracetamu w fazie stacjonarnej był podobny (0,76 ml/min/kg mc.) do obserwowanego u młodych, zdrowych ochotników płci męskiej (0,83 ml/min/kg mc.) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
W badaniu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m², bez konieczności dializy) wykazano, że wartość AUC brywaracetamu w osoczu umiarkowanie się zwiększyła (+21%) w porównaniu do wartości u zdrowych osób z grupy kontrolnej, podczas gdy wartość AUC metabolitów kwasowego, hydroksylowego i hydroksykwasowego wzrosła, odpowiednio, 3-, 4- i 21-krotnie. Klirens nerkowy tych nieaktywnych metabolitów zmniejszył się 10-krotnie. W przypadku metabolitu hydroksykwasowego w badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem. Brywaracetamu nie badano u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Badanie farmakokinetyki u pacjentów z marskością wątroby (klasa A, B i C w skali Child-Pugh) wykazało podobne zwiększenie ekspozycji na brywaracetam, niezależnie od nasilenia choroby (50%, 57% i 59%), względem zdrowej grupy kontrolnej (patrz punkt 4.2).

Masa ciała
Oszacowano na 40% zmniejszenie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym w zakresie masy ciała od 46 do 115 kg. Jednakże różnica ta nie jest uznawana za istotną statystycznie.

Płeć
Brak klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce brywaracetamu zależnych od płci.

Rasa
Farmakokinetyka brywaracetamu nie zależy w istotnym stopniu od rasy (kaukaska, azjatycka), jak wykazano w modelowaniu właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z padaczką. Liczba pacjentów o innym pochodzeniu etnicznym była w badaniu ograniczona.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Wartość EC50 (stężenie brywaracetamu w osoczu odpowiadające 50% maksymalnego efektu) została oszacowana na poziomie 0,57 mg/l. To stężenie w osoczu jest nieznacznie wyższe od mediany ekspozycji uzyskanej po podaniu dawek brywaracetamu wynoszących 50 mg/dobę. Dalsze zmniejszanie częstości napadów można osiągnąć, zwiększając dawkę do 100 mg/dobę. Po podaniu dawki 200 mg/dobę zostaje osiągnięte plateau.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym z 3-tygodniowym okresem oceny oraz cotygodniowym ustalonym zwiększaniem dawki, ze stosowaniem brywaracetamu w roztworze doustnym oceniono 99 uczestników w wieku od 1 miesiąca do <16 lat. Brywaracetam podawano w dawkach zwiększanych co tydzień wynoszących około 1 mg/kg mc./dobę, 2 mg/kg mc./dobę i 4 mg/kg mc./dobę. Wszystkie dawki dostosowywano do masy ciała i żadna z nich nie przekroczyła, odpowiednio 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę. Pod koniec okresu oceny uczestnicy mogli zakwalifikować się do udziału w długoterminowym badaniu obserwacyjnym z kontynuacją leczenia w ostatniej podanej dawce (patrz punkt 4.8). Stężenia w osoczu były proporcjonalne do dawki we wszystkich grupach wiekowych. Modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji przeprowadzono na podstawie danych dotyczących stężenia w niewielkiej liczbie próbek osocza zebranych podczas trzytygodniowego badania PK oraz trwającego długoterminowego badania kontynuacyjnego. W analizie uwzględniono 232 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 miesięcy do 17 lat z padaczką. Analiza wykazała, że po podaniu dawek wynoszących 5,0 mg/kg mc./dobę (masa ciała 10–20 kg) oraz 4,0 mg/kg mc./dobę (masa ciała 20-50 kg) średnie stężenia w osoczu w fazie stacjonarnej są takie same jak u dorosłych przyjmujących dawkę 200 mg/dobę. Szacunkowy klirens osoczowy wynosił 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h u dzieci o masie ciała, odpowiednio, 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania klirens osoczowy u osób dorosłych oszacowano na 3,58 l/h (masa ciała 70 kg). Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących noworodków.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa główne efekty były związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) (głównie przemijająca depresja OUN i ograniczona spontaniczna aktywność ruchowa) i występowały po podaniu wielokrotności (ponad 50 razy) dawki brywaracetamu aktywnej farmakologicznie, wynoszącej 2 mg/kg mc. Procesy uczenia się i pamięć nie były zaburzone.

Efektami, których nie zaobserwowano w badaniach klinicznych, ale które wystąpiły u psów, w badaniach toksykologicznych z zastosowaniem dawki wielokrotnej przy ekspozycji podobnej do klinicznego AUC w osoczu, była hepatotoksyczność (głównie porfiria). Jednakże zgromadzone dane toksykologiczne dotyczące brywaracetamu i związku pokrewnego strukturalnie wskazują, że zmiany w wątrobie psów powstały w wyniku mechanizmów nieistotnych u ludzi. U szczurów i małp nie zaobserwowano niekorzystnych zmian w wątrobie po długotrwałym stosowaniu brywaracetamu w dawce 5- i 42-krotnie przekraczającej kliniczną ekspozycję AUC. U małp objawy ze strony OUN (wyczerpanie, zaburzenia równowagi, niezdarne ruchy) wystąpiły po podaniu dawki, której odpowiadała wartość 64-krotnie przekraczająca wartość C_{max} w warunkach klinicznych. Z upływem czasu działania te stawały się mniej widoczne

W badaniach dotyczących genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania dotyczące rakotwórczości przeprowadzone u szczurów nie wskazują potencjału onkogennego, podczas gdy u myszy obserwowano umiarkowany wzrost częstości występowania guzów wątrobowokomórkowych u samców. Uznaje się to za wynik niegenotoksycznego sposobu działania związanego z indukcją enzymów wątrobowych, podobną do wywoływanej przez fenobarbital, co jest zjawiskiem znanym i właściwym dla gryzoni.

Brywaracetam nie wpływał na płodność samców ani samic. Nie wykazano potencjału teratogennego u szczura i królika. Embriotoksyczność zaobserwowano u królika po podaniu dawki brywaracetamu toksycznej dla matki, przy czym ekspozycja 8-krotnie przekraczała kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej. U szczurów wykazano, że brywaracetam szybko przenika przez łożysko i jest wydzielany do mleka samicy, przy czym stężenia są podobne do stężeń w osoczu samic.

Brywaracetam nie wykazywał właściwości uzależniających u szczurów.

Badania dotyczące młodych zwierząt

U młodych szczurów poziom ekspozycji przekraczający od 6 do 15 razy kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej, ma niekorzystny wpływ na rozwój (tj. umieralność, objawy kliniczne, zmniejszenie masy ciała i mniejsza masa mózgu). Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na czynność OUN oraz wyniki badań neuropatologicznych i histopatologicznych mózgu. U młodych psów zmiany wywołane przez brywaracetam po ekspozycji 6-krotnie przekraczającej kliniczną wartość AUC, były podobne do obserwowanych u zwierząt dorosłych. Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu w przypadku żadnego ze standardowych punktów końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Beta-cyklodekstryna (Betadex)
Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Briviact 10 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (3350)
Talk

Briviact 25 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Briviact 50 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Briviact 75 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Briviact 100 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Briviact 10 mg tabletki powlekane
- Opakowania zawierające 14, 56 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PCTFE i aluminium
- Opakowania zawierające 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana w blistrach z PVC/PCTFE i aluminium

Briviact 25 mg tabletki powlekane
- Opakowania zawierające 14, 56 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PCTFE i aluminium
- Opakowania zawierające 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana w perforowanych blistrach jednostkowych z aluminium/PVC

Briviact 50 mg tabletki powlekane
- Opakowania zawierające 14, 56 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PCTFE i aluminium
- Opakowania zawierające 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana w perforowanych blistrach jednostkowych z aluminium/PVC

Briviact 75 mg tabletki powlekane
- Opakowania zawierające 14, 56 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PCTFE i aluminium
- Opakowania zawierające 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana w perforowanych blistrach jednostkowych z aluminium/PVC

Briviact 100 mg tabletki powlekane
- Opakowania zawierające 14, 56 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PCTFE i aluminium
- Opakowania zawierające 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana w perforowanych blistrach jednostkowych z aluminium/PVC

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 października 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 10 mg brywaracetamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każdy ml roztworu doustnego zawiera 168 mg sorbitolu (E420), 1 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E218) i maksymalnie 5,5 mg glikolu propylenowego (E1520).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.
Lekko lepki, przejrzysty roztwór, bezbarwny do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Briviact jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z padaczką.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lekarz powinien wybrać najbardziej odpowiednią postać produktu i jego moc w zależności od masy ciała pacjenta i zaleconej dawki. Zaleca się, aby rodzic lub opiekun podawał roztwór doustny produktu Briviact przy użyciu miarki (strzykawki doustnej o pojemności 10 ml lub 5 ml) dostarczanej w opakowaniu tekturowym leku.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecane dawkowanie u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. Dawkę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych mniej więcej co 12 godzin.

Zalecana dawka początkowa	Zalecana dawka podtrzymująca	Zakres dawki terapeutycznej*
Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli		
50 mg/dobę (albo 100 mg/dobę)**	100 mg/dobę	50 - 200 mg/dobę
Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg		
1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 2 mg/kg mc./dobę)**	2 mg/kg mc./dobę	1–4 mg/kg mc./dobę
Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg		
1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 2,5 mg/kg mc./dobę)**	2,5 mg/kg mc./dobę	1–5 mg/kg mc./dobę

* W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w tym zakresie dawek terapeutycznych.
** W zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów

Dorośli
Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę, w zależności od oceny lekarza odnośnie oczekiwanego zmniejszenia napadów, z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych. W zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można dostosować w zakresie dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Dzieci i młodzież

Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej
Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawki 100 mg/dobę w zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów padaczkowych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 100 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg
Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawek wynoszących maksymalnie 2 mg/kg mc./dobę w zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów padaczkowych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2 mg/kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie skutecznych dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę.

Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg
Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawek wynoszących maksymalnie 2,5 mg/kg mc./dobę w oparciu o ocenę lekarza dotyczącą potrzeby kontroli napadów. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2,5 mg/kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w zakresie dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 5 mg/kg mc./dobę.

Dawkę do jednorazowego przyjęcia dla każdego pacjenta należy obliczyć przy użyciu następującego wzoru:

Objętość do podania (ml) = [masa ciała (kg) x dawka dobowa (mg/kg mc./dobę)] x 0,05

Z produktem leczniczym Briviact w postaci roztworu doustnego dostarczane są:
- strzykawka o pojemności 5 ml (niebieska podziałka) z podziałką co 0,1 ml (każda podziałka 0,1 ml odpowiada 1 mg brywaracetamu). W zakresie od 0,25 ml do 5 ml zaznaczone są dodatkowe podziałki odpowiadające 0,25 ml i 0,75 ml;
- strzykawka o pojemności 10 ml (czarna podziałka) z podziałką co 0,25 ml (każda podziałka 0,25 ml odpowiada 2,5 mg brywaracetamu).

Lekarz powinien poinstruować pacjenta, jaką wybrać strzykawkę.

Jeżeli obliczona dawka do jednorazowego podania wynosi 5 mg (0,5 ml) i więcej, ale maksymalnie 50 mg (5 ml), należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 5 ml.
Jeżeli obliczona dawka do podania wynosi więcej niż 50 mg (5 ml), należy użyć większej strzykawki doustnej o pojemności 10 ml.
Obliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższej podziałki. Jeżeli obliczona dawka wypada dokładnie między dwiema podziałkami, należy wybrać większą wartość.

W tabeli poniżej podano przykładowe objętości roztworu doustnego do przyjęcia w zależności od zaleconej dawki i masy ciała. Objętość roztworu doustnego należy obliczyć na podstawie dokładnej masy ciała dziecka.
Uwaga: dawki są ograniczone do dostępnych podziałek na strzykawkach. Na przykład jeżeli pacjent wymaga dawki wynoszącej 2,15 ml, stosowaną objętość należy zaokrąglić w górę do 2,2 ml, ponieważ za pomocą strzykawki o pojemności 5 ml można podać tylko 2,1 ml albo 2,2 ml. Objętość 1,13 ml należy natomiast zaokrąglić w dół do podawanej objętości wynoszącej 1,1 ml.

	Objętości roztworu doustnego do jednorazowego podania u młodzieży i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorosłych			
Przepisana dawka	*Dla dawki 50 mg/dobę* **25 mg/podanie**	*Dla dawki 100 mg/dobę* **50 mg/podanie**	*Dla dawki 150 mg/dobę* **75 mg/podanie**	*Dla dawki 200 mg/dobę* **100 mg/podanie**
Zalecana strzykawka	**5 ml**		**10 ml**	
Masa ciała	**Podawana objętość**		**Podawana objętość**	
50 kg lub więcej	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

	Objętości roztworu doustnego do jednorazowego podania u młodzieży i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg			
Przepisana dawka	*Dla dawki 1 mg/kg mc./dobę* **0,05 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 0,5 mg/kg mc./podanie)	*Dla dawki 2 mg/kg mc./dobę* **0,1 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 1 mg/kg mc./podanie	*Dla dawki 3 mg/kg mc./dobę* **0,15 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 1,5 mg/kg mc./podanie	*Dla dawki 4 mg/kg mc./dobę* **0,2 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 2 mg/kg mc./podanie
Zalecana strzykawka	**5 ml**		**5 ml lub 10 ml***	
Masa ciała	**Podawana objętość**		**Podawana objętość**	
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)
* W przypadku objętości powyżej 5 ml i nie większej niż 10 ml należy poinstruować pacjenta, aby używał strzykawki doustnej o pojemności 10 ml.				

	Objętości roztworu doustnego do jednorazowego podania u dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg				
Przepisana dawka	*Dla dawki 1 mg/kg mc./dobę* **0,05 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 0,5 mg/kg mc./podanie)	*Dla dawki 2,5 mg/kg mc./dobę* **0,125 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 1,25 mg/kg mc./podanie)	*Dla dawki 3 mg/kg mc./dobę* **0,15 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 1,5 mg/kg mc./podanie)	*Dla dawki 4 mg/kg mc./dobę* **0,2 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 2 mg/kg mc./podanie)	*Dla dawki 5 mg/kg mc./dobę* **0,25 ml/kg mc./podanie** (co odpowiada 2,5 mg/kg mc./podanie)
Zalecana strzykawka: 5 ml					
Masa ciała	**Podawana objętość**				
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1,25 ml (12,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)	2,5 ml (25 mg)
12 kg	0,6 ml (6 mg)	1,5 ml (15 mg)	1,8 ml (18 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,0 ml (30 mg)
14 kg	0,7 ml (7 mg)	1,75 ml (17,5 mg)	2,1 ml (21 mg)	2,8 ml (28 mg)	3,5 ml (35 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,9 ml (19,0 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)	3,75 ml (37,5 mg)

Pominięcie dawki
W razie pominięcia jednej lub większej liczby dawek, zaleca się przyjęcie pojedynczej dawki, gdy tylko pacjent sobie o tym fakcie przypomni, oraz przyjęcie kolejnej dawki o zwykłej porze rano lub wieczorem. Może to pozwolić uniknąć spadku stężenia brywaracetamu w osoczu poniżej poziomu skuteczności i zapobiec wystąpieniu napadu padaczkowego.

Przerwanie stosowania
W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu, pacjentom w wieku od 16 lat zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o 50 mg/dobę co tydzień. W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu pacjentom w wieku poniżej 16 lat zaleca się zmniejszanie dawki o maksymalnie połowę co tydzień, aż do osiągnięcia dawki 1 mg/kg mc./dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi poniżej 50 kg) lub 50 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej).
Po jednym tygodniu leczenia dawką 50 mg/dobę, w ostatnim tygodniu terapii zaleca się zastosowanie dawki 20 mg/dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).
Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku ≥65 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania brywaracetamu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.
Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych nie ma potrzeby dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
U dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, ekspozycja na brywaracetam była podwyższona.
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, we wszystkich stadiach tych zaburzeń, zaleca się stosowanie następujących dostosowanych dawek, podawanych w dwóch dawkach podzielonych mniej więcej co 12 godzin (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności wątroby.

Wiek i masa ciała	**Zalecana dawka początkowa**	**Zalecana maksymalna dawka dobowa**
Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli	50 mg/dobę	150 mg/dobę
Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg	1 mg/kg mc./dobę	3 mg/kg mc./dobę
Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg	1 mg/kg mc./dobę	4 mg/kg mc./dobę

Pacjenci pediatryczni w wieku poniżej 2 lat
Dotychczas nie ustalono skuteczności stosowania brywaracetamu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat.
Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednakże nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Brywaracetam, roztwór doustny można rozcieńczyć w wodzie lub soku bezpośrednio przed podaniem; można go przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2). Do podawania brywaracetamu, roztworu doustnego można wykorzystać sondę żołądkową lub gastrostomię.

Briviact, roztwór doustny dostarczany jest wraz ze strzykawkami doustnymi o pojemności 5 ml i 10 ml do doustnego podawania leku oraz z odpowiednim łącznikiem.

Instrukcję użycia zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirolidonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych w różnych wskazaniach produktami przeciwpadaczkowymi, w tym brywaracetamem, opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała także niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań

samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania brywaracetamu.
Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów występowania myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby w razie wystąpienia oznak myśli i zachowań samobójczych, zgłaszali się po pomoc medyczną (patrz również punkt 4.8, dane dotyczące dzieci i młodzieży).

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania brywaracetamu u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

W związku z leczeniem brywaracetamem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych działań, a potem prowadzić ścisłą obserwację pod kątem reakcji skórnych. Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić brywaracetam i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu
Brywaracetam, roztwór doustny zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Nietolerancja fruktozy
Ten lek zawiera 168 mg sorbitolu (E420) na każdy ml. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Składniki, które mogą powodować nietolerancję
Roztwór doustny zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).
Brywaracetam, roztwór doustny zawiera glikol propylenowy (E1520).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Formalne badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z lewetyracetamem
W badaniach klinicznych, choć ich liczba była ograniczona, u pacjentow przyjmujących jednocześnie lewetyracetam nie zaobserowano korzyści wynikających ze stosowania brywaracetamu w porównaniu do placebo. Nie zaobserwowano dodatkowych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub tolerancji leczenia (patrz punkt 5.1).

Interakcje z alkoholem
W badaniu dotyczącym interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych nie wykazano u zdrowych ochotników interakcji farmakokinetycznych pomiędzy brywaracetamu w pojedynczej dawce wynoszącej 200 mg a etanolem podanym w ciągłym wlewie w dawce 0,6 g/l. Brywaracetam zwiększył jednak około dwukrotnie wpływ alkoholu na funkcje psychoruchowe, czujność i pamięć. Nie zaleca się spożywania alkoholu w trakcie leczenia brywaracetamem.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę brywaracetamu
Dane pochodzące z badań *in vitro* sugerują, że brywaracetam charakteryzuje się niskim potencjałem interakcji. Główny szlak rozkładu brywaracetamu polega na hydrolizie niezależnej od CYP.
Drugi szlak rozkładu związany jest z hydroksylacją, w której pośredniczy CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Stężenia brywaracetamu w osoczu mogą się zwiększać, gdy produkt podawany jest jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP2C19 (np. flukonazolem, fluwoksaminą), jednakże ryzyko klinicznie istotnych interakcji, w których pośredniczy CYP2C19, uznaje się za niskie. Dostępne są ograniczone dane kliniczne sugerujące, że jednoczesne podawanie kannabidiolu może zwiększać stężenie brywaracetamu w osoczu, prawdopodobnie poprzez inhibicję CYP2C19, ale znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne.

Ryfampicyna
U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie z silnym induktorem enzymów, ryfampicyną (600 mg/dobę przez 5 dni), zmniejszyło obszar powierzchni pod krzywą (AUC) brywaracetamu o 45%. Należy rozważyć dostosowanie dawki brywaracetamu u pacjentów rozpoczynających lub kończących leczenie ryfampicyną.

Leki przeciwpadaczkowe będące silnymi induktorami enzymów
Stężenia brywaracetamu w osoczu zmniejszają się podczas jego stosowania jednocześnie z lekami przeciwpadaczkowymi, które są silnymi induktorami enzymów (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), jednak nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz tabela 1).

Inne induktory enzymów
Przewiduje się, że inne silne induktory enzymów, takie jak ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać ogólną ekspozycję na brywaracetam. Dlatego, zaleca się zachowanie ostrożności podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia z zastosowaniem ziela dziurawca.

Wpływ brywaracetamu na inne produkty lecznicze
Brywaracetam w dawkach od 50 do 150 mg/dobę nie wpływał na AUC midazolamu (metabolizowanego przez CYP3A4). Ryzyko istotnych klinicznie interakcji z CYP3A4 jest niskie.

Badania *in vitro* wykazały, że brywaracetam w niewielkim stopniu wpływa hamująco na izoformy CYP450 (lub wcale ich nie hamuje) oprócz CYP2C19. Brywaracetam może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19 (np.: lanzoprazolu, omeprazolu, diazepamu). W badaniach *in vitro* briwaracetam nie indukował CYP1A1/2, ale powodował indukcję CYP3A4 i CYP2B6. W warunkach *in vivo* nie zaobserwowano indukcji CYP3A4 (patrz „midazolam” powyżej). Indukcji CYP2B6 nie badano w warunkach *in vivo*, a brywaracetam może zmniejszać stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2B6 (np.: efawirenzu).

Badania interakcji *in vitro*, prowadzone w celu ustalenia potencjalnego hamującego wpływu na białka transportowe, nie wykazały efektów istotnych klinicznie, oprócz wpływu na OAT3. W warunkach *in vitro* brywaracetam hamował OAT3, przy stężeniu inhibitorowym (IC50) 42-krotnie większym niż $C_{max,}$ w największej dawce klinicznej. Brywaracetam w dawce 200 mg/dobę może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OAT3.

Leki przeciwpadaczkowe

Potencjalne interakcje pomiędzy brywaracetamem (50 mg/dobę do 200 mg/dobę) i innymi lekami przeciwpadaczkowymi, badano w zbiorczej analizie stężeń leku w osoczu z wszystkich badań fazy 2-3, w analizie farmakokinetyki w populacji badań klinicznych fazy 2-3 z kontrolą placebo oraz w dedykowanych badaniach dotyczących interakcji pomiędzy lekami (dla następujących leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina, lamotrygina, fenytoina i topiramat). Wpływ interakcji na stężenie w osoczu zestawiono w tabeli 1 (zwiększenie oznaczono symbolem „↑", a zmniejszenie symbolem „↓", stężenie w osoczu odpowiadające polu pod krzywą w funkcji czasu oznaczono symbolem „AUC", a maksymalne obserwowane stężenie symbolem „C_{max}").

Tabela 1: Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy brywaracetamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Lek przeciwpadaczkowy podawany jednocześnie	**Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie brywaracetamu w osoczu**	**Wpływ brywaracetamu na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu**
Karbamazepina	AUC 29% ↓ C_{max} 13% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Karbamazepina - brak Epoksyd karbamazepiny ↑ (patrz niżej). Brak konieczności modyfikacji dawki.
Klobazam	Brak danych	Brak
Klonazepam	Brak danych	Brak
Lakozamid	Brak danych	Brak
Lamotrygina	Brak	Brak
Lewetyracetam	Brak	Brak
Okskarbazepina	Brak	Brak (pochodna monohydroksylowa, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak
Fenytoina	AUC 21% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak [a] AUC 20% ↑ [a] C_{max} 20% ↑
Pregabalina	Brak danych	Brak
Topiramat	Brak	Brak
Kwas walproinowy	Brak	Brak
Zonisamid	Brak danych	Brak

[a] na podstawie badania, w którym podawano większe niż lecznicze dawki brywaracetamu, wynoszące 400 mg /dobę

Karbamazepina
Brywaracetam jest umiarkowanym, odwracalnym inhibitorem hydrolazy epoksydowej, co prowadzi do zwiększenia stężenia epoksydu karbamazepiny, aktywnego metabolitu karbamazepiny. W kontrolowanych badaniach klinicznych stężenie epoksydu karbamazepiny w osoczu wzrastało o średnio 37%, 62% i 98% z niewielką zmiennością dla dawek brywaracetamu wynoszących, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę. Nie zaobserwowano ryzyka związanego z

bezpieczeństwem stosowania. Nie stwierdzono efektu addycyjnego brywaracetamu i walproinianu na AUC epoksydu karbamazepiny.

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie brywaracetamu (100 mg/dobę) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnej z tych substancji. W przypadku podawania brywaracetamu w dawce 400 mg/dobę (dwukrotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg), zaobserwowano zmniejszenie AUC estrogenu i progestagenu o, odpowiednio, 27% i 23%, bez wpływu na hamowanie owulacji. Zasadniczo nie zaobserwowano zmian stężenia w osoczu w czasie w przypadku markerów endogennych – estradiolu, progesteronu, hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy omówić metody planowania rodziny i antykoncepcji (patrz: Ciąża) z kobietami w wieku rozrodczym przyjmującymi brywaracetam.
Jeśli kobieta zdecyduje się zajść w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć stosowanie brywaracetamu.

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi
W przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych wykazano, że u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż w ogólnej populacji (około 3%). Obserwowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej; jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu leczenie i (lub) choroba podstawowa są odpowiedzialne za wystąpienie wad.
Przerwanie skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

Ryzyko związane z brywaracetamem
Dane dotyczące stosowania brywaracetamu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Brak danych dotyczących przenikania brywaracetamu przez łożysko u ludzi, ale wykazano, że brywaracetam łatwo przenika przez łożysko u szczurów (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi jest nieznane. W badaniach na zwierzętach nie wykryto działania teratogennego brywaracetamu (patrz punkt 5.3).

Brywaracetam stosowano w badaniach klinicznych w leczeniu wspomagającym. Po zastosowaniu z karbamazepiną wywoływał związane z dawką zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu, epoksydu karbamazepiny (patrz punkt 4.5). Brak wystarczających danych pozwalających ustalić kliniczne znaczenie tego efektu w okresie ciąży.

Ze względów ostrożności brywaracetamu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to klinicznie konieczne (tj. korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Brywaracetam jest wydzielany do kobiecego mleka. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie brywaracetamu, uwzględniając korzyści związane z leczeniem dla matki. Podczas jednoczesnego podawania brywaracetamu i karbamazepiny, ilość epoksydu karbamazepiny wydzielanego z mlekiem matki może ulec zwiększeniu. Brak wystarczajcych danych, aby ocenić znaczenie kliniczne tego efektu.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu brywaracetamu na płodność u ludzi. Nie zaobserwowano wpływu brywaracetamu na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brywaracetam ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ze względu na możliwe zróżnicowanie osobniczej wrażliwości niektórzy pacjenci mogą doświadczać senności, zawrotów głowy i innych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pacjentom należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania innych, potencjalnie niebezpiecznych maszyn, dopóki nie jest znany wpływ brywaracetamu na zdolność do wykonywania takich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10%) w przypadku leczenia brywaracetamem były: senność (14,3%) i zawroty głowy (11,0%). Ich nasilenie było zwykle łagodne lub umiarkowane. Senność i zmęczenie zgłaszano częściej podczas zwiększania dawki.

Odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosił 3,5%, 3,4% i 4,0% u pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej brywaracetam w dawce, odpowiednio: 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę oraz 1,7% u pacjentów przyjmujących placebo. Działaniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do odstawienia brywaracetamu były zawroty głowy (0,8%) i drgawki (0,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej, działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie analizy bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w trzech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów w wieku ≥16 lat oraz zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.
Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość typu I
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
	Niezbyt często	Myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, agresja, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), senność
	Często	Drgawki, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona(1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie

(1) Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenię zgłaszano u 0,5% (6/1099) pacjentów przyjmujących brywaracetam oraz 0% (0/459) pacjentów przyjmujących placebo. U czterech z tych osób, liczba neutrofili odnotowana przed przystąpieniem do leczenia była obniżona. Dodatkowe zmniejszenie liczby neutrofili wystąpiło u tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia brywaracetamem. Żaden z 6 przypadków neutropenii nie był ciężki, nie wymagał specyficznego leczenia ani nie doprowadził do przerwania stosowania brywaracetamu i nie wiązał się z występowaniem infekcji.

Myśli samobójcze zgłoszono u 0,3% (3/1099) pacjentów przyjmujących brywaracetam i 0,7% (3/459) pacjentów przyjmujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania brywaracetamu u pacjentów z padaczką nie odnotowano przypadków samobójstwa ani prób samobójczych, jednakże donoszono o nich w otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych dotyczących brywaracetamu, u niewielkiej liczby pacjentów (9/3022), zgłaszano występowanie reakcji przypominających nadwrażliwość natychmiastową (typu I).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u osób dorosłych. W prowadzonych metodą otwartej próby, niekontrolowanych, długoterminowych badaniach myśli samobójcze obserwowano u 4,7% dzieci i

młodzieży (ocenianych w wieku od 6 lat, częściej u młodzieży) w porównaniu z 2,4% zgłoszeń od pacjentów dorosłych, natomiast zaburzenia dotyczące zachowania zgłaszano u 24,8% dzieci i młodzieży w porównaniu z 15,1% u pacjentów dorosłych. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, charakter inny niż poważny i ich wystąpienie nie prowadziło do przerwania stosowania badanego leku.
Dodatkowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci była nadmierna aktywność psychoruchowa (4,7%).

Nie ujawniono szczególnego wzorca zdarzeń niepożądanych (ZN) u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do <4 lat w porównaniu z dziećmi ze starszych grup wiekowych. Nie zidentyfikowano istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, wskazujących na zwiększoną częstość występowania określonego ZN w tej grupie wiekowej. Stosowanie brywaracetamu u dzieci poniżej 2 lat nie jest wskazane, ze względu na fakt, że dostępne dane są ograniczone. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące noworodków.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Spośród 130 uczestników (44 z padaczką) w podeszłym wieku biorących udział w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 brywaracetamu, 100 pacjentów było w wieku 65–74 lata, a 30 w wieku 75–84 lata. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku wydaje się podobny do obserwowanego u młodszych pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania brywaracetamu u ludzi jest ograniczone. Senność i zawroty głowy zgłoszono w przypadku zdrowego pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1400 mg brywaracetamu.
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu: nudności, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego), zaburzenia równowagi, lęk, zmęczenie, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja i myśli samobójcze. Na ogół działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak swoistego antidotum w razie przedawkowania brywaracetamu. Leczenie przedawkowania powinno uwzględniać ogólne środki wspomagające. Ponieważ mniej niż 10% brywaracetamu wydalane jest z moczem, uważa się, że hemodializa nie zwiększy istotnie klirensu brywaracetamu (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX23

Mechanizm działania

Brywaracetam charakteryzuje się wysokim i wybiórczym powinowactwem do białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), glikoproteiny przezbłonowej występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Chociaż dokładna rola tego białka pozostaje niewyjaśniona, wykazano, że moduluje ono egzocytozę neuroprzekaźników. Uważa się, że wiązanie z białkiem SV2A stanowi główny mechanizm padaczkowego działania brywaracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność brywaracetamu w leczeniu wspomagającym w napadach padaczkowych częściowych (POS, *partial-onset seizures*) potwierdzono w 3 wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, z zastosowaniem stałej dawki, w których udział wzięli pacjenci w wieku powyżej 16 lat. Dawka dobowa brywaracetamu wynosiła w tych badaniach od 5 do 200 mg/dobę. We wszystkich badaniach zastosowano 8-tygodniowy okres początkowy oraz 12-tygodniowy okres leczenia bez zwiększania dawki. Z 1558 pacjentów otrzymujących badany lek, 1099 podawano brywaracetam. Kryteria włączenia do badania wymagały wystąpienia u pacjentów niekontrolowanych napadów padaczkowych częściowych, pomimo leczenia za pomocą 1 lub 2 jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. U pacjentów musiało wystąpić w okresie początkowym najmniej 8 napadów padaczkowych częściowych. Głównymi punktami końcowymi w badaniach fazy 3 było procentowe zmniejszenie częstości POS w porównaniu do grupy placebo oraz 50% odsetek odpowiedzi z 50% redukcją częstości POS, w porównaniu do wartości wyjściowych.
Lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi najczęściej w momencie włączenia do badania były: karbamazepina (40,6%), lamotrygina (25,2%), walproinian (20,5%), okskarbazepina (16,0%), topiramat (13,5%), fenytoina (10,2%) i lewetyracetam (9,8%). Mediana początkowej częstości występowania napadów w tych 3 badaniach wynosiła 9 napadów w ciągu 28 dni. Średni czas trwania padaczki u pacjentów wynosił 23 lata.
Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 2. Ogólnie brywaracetam był skuteczny w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych częściowych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat, po zastosowaniu dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Tabela 2: Główne wyniki dotyczące skuteczności dla częstości występowania napadów padaczkowych częściowych w ciągu 28 dni

Badanie	**Placebo**	**Brywaracetam** * istotność statystyczna **(wartość p)**		
		50 mg/dobę	**100 mg/dobę**	**200 mg/dobę**
Badanie N01253(1)				
	n = 96	n = 101		
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	22,0* (p = 0,004)	~	~
Badanie N01252(1)				
	n =100	n = 99	n =100	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0(2) (p = 0,023)	~
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	9.2 (p = 0,274)	20.5(2) (p = 0,010)	~

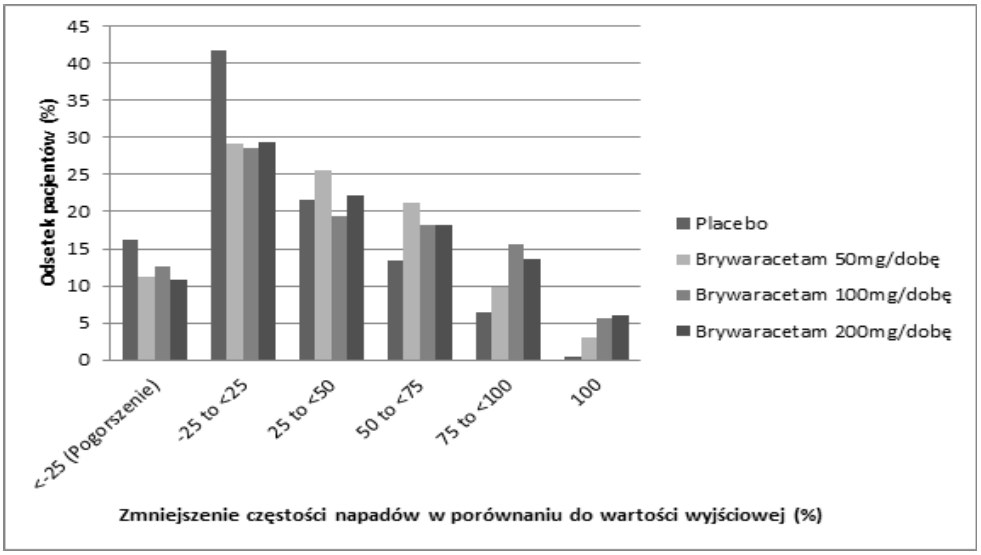
Badanie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	21,6	~	38,9* (p <0,001)	37,8* (p <0,001)
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	~	22,8* (p <0,001)	23,2* (p <0,001)

n = przydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku
~ dawka nie była badana
* Istotność statystyczna
(1) Około 20% pacjentów stosowało jednocześnie lewetyracetam.
(2) Główny wynik w przypadku badania N01252 nie osiągnął istotności statystycznej na podstawie procedury testowania sekwencyjnego. Dawka 100 mg/dobę była teoretycznie istotna.

W badaniach klinicznych zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, w porównaniu do placebo, było większe po zastosowaniu dawki 100 mg/dobę niż po zastosowaniu dawki 50 mg/dobę. Z wyjątkiem zależnego od dawki zwiększenia częstości występowania senności i zmęczenia, brywaracetam w dawce 50 mg/dobę i 100 mg/dobę charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa, w tym pod względem działań niepożądanych związanych z OUN oraz w przypadku stosowania długoterminowego.

Wykres 1 przedstawia odsetek pacjentów (z wyłączeniem pacjentów stosujących jednocześnie lewetyracetam) według kategorii: zmniejszenie częstości napadów częściowych w ciągu 28 dni w porównaniu do wartości wyjściowych we wszystkich 3 badaniach. Pacjentów, u których wystąpiło ponad 25% zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych częściowych, przedstawiono w grupie kolumn po lewej stronie jako „pogorszenie". Pacjentów, u których wystąpiła poprawa pod względem procentowej redukcji częstości występowania napadów padaczkowych częściowych, przedstawiono w 4 skrajnych grupach kolumn po prawej stronie. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, wyniosły 20,3%, 34,2%, 39,5%, i 37,8% dla, odpowiednio, placebo, dawki 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę.

Wykres 1: Odsetek pacjentów według kategorii: zmiana częstości napadów padaczkowych po zastosowaniu brywaracetamu i placebo (ponad 12 tygodni), we wszystkich trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby



W zbiorczej analizie danych z trzech kluczowych badań klinicznych nie zaobserwowano różnic dotyczących skuteczności (mierzonej jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła 50% reakcja na leczenie) w zakresie dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę, po skojarzeniu brywaracetamu z indukującymi i nieindukującymi lekami przeciwpadaczkowymi. W badaniach klinicznych napady

padaczkowe nie wystąpiły w 12-tygodniowym okresie leczenia u 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę w porównaniu do 0,5% (2/418) pacjentów przyjmujących placebo.

Poprawę w zakresie mediany procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni zaobserwowano u pacjentów z napadami typu IC (napady toniczno-kloniczne wtórnie uogólnione) w punkcie wyjściowym badania leczonych brywaracetamem [wynosiła: 66,6% (n = 62), 61,2% (n = 100) i 82,1% (n = 75) dla pacjentów przyjmujących brywaracetam odpowiednio w dawce 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę, w porównaniu do placebo 33,3% (n = 115)].

Nie ustalono skuteczności brywaracetamu w monoterapii. Nie zaleca się stosowania brywaracetamu w monoterapii.

Leczenie z lewetyracetamem

W dwóch badaniach klinicznych 3 fazy, z randomizacją i kontrolą z użyciem placebo, u 20% pacjentów podawano lewetyracetam, jako lek przeciwpadaczkowy stosowany jednocześnie z brywaracetamem.
Chociaż liczba pacjentów była ograniczona, nie zaobserwowano, by brywaracetam był bardziej skuteczny niż placebo u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewetyracetam, co może wiązać się z współzawodnictwem w miejscu wiązania SV2A. Nie odnotowano innych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji.

W trzecim badaniu, wstępnie przygotowana analiza, wykazała przewagę brywaracetamu w dawkach 100 mg/dobę i 200 mg/dobę nad placebo, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na lewetyracetam. Mniejsza skuteczność obserwowana u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami, którzy nie stosowali wcześniej lewetyracetamu była prawdopodobnie związana z większa liczbą stosowanych wcześniej leków przeciwpadaczkowych i większą częstością występowania napadów padaczkowych w punkcie wyjściowym.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
W trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, wzięło udział 38 pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat). Chociaż dane są ograniczone, skuteczność była porównywalna do obserwowanej u młodszych uczestników badań.

Otwarte badania rozszerzone
We wszystkich badaniach 81,7% pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach z randomizacją, zostało włączonych do długoterminowych, otwartych badań rozszerzonych. Od momentu włączenia do badania z randomizacją napady padaczkowe nie wystąpiły u 5,3% pacjentów poddanych ekspozycji na brywaracetam przez 6 miesięcy (n = 1500) w porównaniu do 4,6% i 3,7% uczestników poddanych ekspozycji przez, odpowiednio, 12 miesięcy (n = 1188) i 24 miesiące (n = 847). Ponieważ duży odsetek pacjentów (26%) przerwał badanie otwarte w zwiazku z brakiem skuteczności, mógł nastąpić błąd w trakcie doboru próby badanej, gdyż pacjenci, którzy kontynuowali badanie odpowiedzieli lepiej na leczenie niż ci, którzy ukończyli badanie przedwcześnie.
U pacjentów obserwowanych w otwartych badaniach rozszerzonych przez okres do 8 lat, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkotrwałych badaniach klinicznych z kontrolą placebo.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat lub starszych napady padaczkowe częściowe mają podobną patofizjologię, jak obserwowane u młodzieży i dorosłych. Doświadczenia w stosowaniu leków przeciwpadaczkowych sugerują, że wyniki badań oceny skuteczności z udziałem osób dorosłych można przenieść na dzieci w wieku co najmniej 2 lat pod warunkiem określenia dostosowanej dawki do podawania dzieciom oraz potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 5.2 i 4.8). Dawki dla dzieci w wieku od

2 lat określono poprzez dostosowanie na podstawie masy ciała i ustalono je tak, aby uzyskać stężenie w osoczu podobne do obserwowanego u osób dorosłych przyjmujących skuteczne dawki (punkt 5.2).

Do długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania bez grupy kontrolnej dotyczącego oceny bezpieczeństwa stosowania włączono dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 16 lat), które kontynuowały leczenie po zakończeniu badania farmakokinetycznego (patrz punkt 5.2), dzieci, które kontynuowały leczenie po zakończeniu badania dotyczącego bezpieczeństwa dożylnego podania leku (i.v.) oraz dzieci włączone bezpośrednio do badania dotyczącego oceny bezpieczeństwa. U dzieci włączonych bezpośrednio do badania leczenie brywaracetamem rozpoczynano od dawki początkowej 1 mg/kg mc./dobę, którą w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, zwiększano do 5 mg/kg mc./dobę przez podwajanie dawki w odstępach tygodniowych. Żadne dziecko nie otrzymało dawki przekraczającej 200 mg/dobę. W przypadku dzieci o masie ciała 50 kg lub większej leczenie brywaracetamem rozpoczynano od dawki początkowej 50 mg/dobę, którą w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji zwiększano do 200 mg/dobę poprzez dodawanie 50 mg/dobę co tydzień.

Łącznie w ramach otwartych badań dotyczących oceny bezpieczeństwa i farmakokinetyki brywaracetam w terapii wspomagającej podano 186 dzieciom z napadami częściowymi w wieku od 1 miesiąca do < 16 lat, z których 149 przyjmowało lek przez co najmniej 3 miesięce, 138 – co najmniej 6 miesięcy, 123 – co najmniej 12 miesięcy, 107 – co najmniej 24 miesiące, a 90 – co najmniej 36 miesięcy.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego zawierającego brywaracetam w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z padaczką z napadami padaczkowymi częściowymi (aby uzyskać informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brywaracetam w postaci tabletek powlekanych, roztworu doustnego i roztworu do wstrzykiwań dożylnych charakteryzuje się taką samą wartością AUC, natomiast maksymalne stężenie w osoczu jest nieznacznie większe po podaniu dożylnym. Brywaracetam wykazuje liniową i niezależną od czasu farmakokinetykę z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą. Cechuje go: całkowite wchłanianie, bardzo niski stopień wiązania z białkami, wydzielanie z moczem po znacznej biotransformacji. Jego metabolity są nieaktywne farmakologicznie.

Wchłanianie

Brywaracetam jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 100%. Mediana wartości t_{max} w przypadku tabletek przyjmowanych bez pokarmu wynosi 1 godzinę (zakres t_{max} od 0,25 do 3 h).
Podanie z posiłkiem bogatym w tłuszcze spowalniało tempo wchłaniania (mediana wartości t_{max} 3 h) i zmniejszało maksymalne stężenie brywaracetamu w osoczu (37% niższe), podczas gdy stopień wchłaniania pozostał niezmieniony.

Dystrybucja

Brywaracetam słabo (≤ 20%) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg, jest to wartość zbliżona do objętości dystrybucji całkowitej wody w organizmie.
Ze względu na swe lipofilne właściwości (Log P) brywaracetam łatwo przenika przez błony komórkowe.

Metabolizm

Brywaracetam jest metabolizowany przede wszystkim w drodze hydrolizy części amidowej do postaci odpowiadającej kwasowi karboksylowemu (około 60% eliminacji) oraz w drodze hydroksylacji bocznego łańcucha propylowego (około 30% eliminacji). Hydroliza części amidowej, w wyniku której powstaje metabolit kwasu karboksylowego (34% dawki w moczu), zachodzi przy udziale wpływem amidazy wątrobowej i pozawątrobowej. W warunkach *in vitro* w hydroksylacji brywaracetamu uczestniczy głównie CYP2C19. Oba metabolity są metabolizowane dalej, tworząc powszechnie występujący kwas hydroksylowy powstały głównie poprzez hydroksylację bocznego łańcucha propylowego kwasu karboksylowego (głównie przy udziale CYP2C9). *In vivo* u ludzi, u których występują nieaktywne mutacje CYP2C19, wytwarzanie hydroksymetabolitu jest 10-krotnie zmniejszone, a stężenie samego brywaracetamu wzrasta o około 22% lub 42% u osób z jednym lub dwoma zmutowanymi allelami. Te trzy metabolity nie są aktywne farmakologicznie.

Eliminacja

Brywaracetam jest wydalany głównie w przemianach metabolicznych oraz z moczem. Ponad 95% dawki, w tym metabolity, wydalane jest z moczem w ciągu 72 godzin po przyjęciu. Mniej niż 1% dawki wydalany jest z kałem, a mniej niż 10% dawki brywaracetamu wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 9 godzin. Całkowity klirens osoczowy u pacjentów oszacowano na 3,6 l/h.

Liniowość

Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki w zakresie od 10 mg do co najmniej 600 mg.

Interakcje z produktami leczniczymi

Brywaracetam jest wydalany z organizmu wieloma szlakami, w tym przez nerki, drogą hydrolizy, w której nie pośredniczy CYP oraz drogą utleniania z udziałem CYP. W warunkach *in vitro* brywaracetam nie był substratem ludzkiej P-glikoproteiny (P-gp) ani białek oporności wielolekowej (MRP) 1 i 2, ani prawdopodobnie polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.
W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory CYP (np.: CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4) nie powinny znacząco wpływać na dystrybucję brywaracetamu.

In vitro, brywaracetam w stężeniach istotnych klinicznie nie był inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani cząsteczek transportujących P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1. *In vitro* brywaracetam nie indukował CYP1A2.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
W badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku (65 do 79 lat; z klirensem kreatyniny od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) przyjmujących brywaracetam w dawce dobowej 400 mg w dwóch dawkach podzielonych, okres półtrwania brywaracetamu w osoczu wyniósł 7,9 godziny oraz 9,3 godziny w grupach, odpowiednio, od 65 do 75 lat oraz >75 lat. Klirens osoczowy brywaracetamu w fazie stacjonarnej był podobny (0,76 ml/min/kg mc.) do obserwowanego u młodych, zdrowych ochotników płci męskiej (0,83 ml/min/kg mc.) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
W badaniu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m², bez konieczności dializy) wykazano, że wartość AUC brywaracetamu w osoczu umiarkowanie się zwiększyła (+21%) w porównaniu do wartości u zdrowych osób z grupy kontrolnej, podczas gdy wartość AUC metabolitów kwasowego, hydroksylowego i hydroksykwasowego wzrosła,

odpowiednio, 3-, 4- i 21-krotnie. Klirens nerkowy tych nieaktywnych metabolitów zmniejszył się 10-krotnie. W przypadku metabolitu hydroksykwasowego w badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem. Brywaracetamu nie badano u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Badanie farmakokinetyki u pacjentów z marskością wątroby (klasa A, B i C w skali Child-Pugh) wykazało podobne zwiększenie ekspozycji na brywaracetam, niezależnie od nasilenia choroby (50%, 57% i 59%), względem zdrowej grupy kontrolnej (patrz punkt 4.2).

Masa ciała
Oszacowano na 40% zmniejszenie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zakresie masy ciała od 46 do 115 kg. Jednakże różnica ta nie jest uznawana za istotną statystycznie.

Płeć
Brak klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce brywaracetamu zależnych od płci.

Rasa
Farmakokinetyka brywaracetamu nie zależy w istotnym stopniu od rasy (kaukaska, azjatycka), jak wykazano w modelowaniu właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z padaczką. Liczba pacjentów o innym pochodzeniu etnicznym była w badaniu ograniczona.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Wartość EC50 (stężenie brywaracetamu w osoczu odpowiadające 50% maksymalnego) efektu została oszacowana na poziomie 0,57 mg/l. To stężenie w osoczu jest nieznacznie wyższe od mediany ekspozycji uzyskanej po podaniu dawek brywaracetamu wynoszących 50 mg/dobę. Dalsze zmniejszanie częstości napadów można osiągnąć, zwiększając dawkę do 100 mg/dobę. Po podaniu dawki 200 mg/dobę zostaje osiągnięte plateau.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym z3-tygodniowym okresem oceny oraz cotygodniowym ustalonym zwiększaniem dawki, ze stosowaniem brywaracetamu w roztworze doustnym oceniono 99 uczestników w wieku od 1 miesiąca do < 16 lat. Brywaracetam podawano w dawkach zwiększanych co tydzień wynoszących około 1 mg/kg mc./dobę, 2 mg/kg mc./dobę i 4 mg/kg mc./dobę. Wszystkie dawki dostosowywano do masy ciała i żadna z nich nie przekroczyła, odpowiednio 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę. Pod koniec okresu oceny uczestnicy mogli zakwalifikować się do udziału w długoterminowym badaniu obserwacyjnym z kontynuacją leczenia w ostatniej podanej dawce (patrz punkt 4.8). Stężenia w osoczu były proporcjonalne do dawki we wszystkich grupach wiekowych. Modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji przeprowadzono na podstawie danych dotyczących stężenia w niewielkiej liczbie próbek osocza zebranych podczas trzytygodniowego badania PK oraz trwającego długoterminowego badania kontynuacyjnego. W analizie uwzględniono 232 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 miesięcy do 17 lat z padaczką. Analiza wykazała, że po podaniu dawek wynoszących 5,0 mg/kg mc./dobę (masa ciała 10–20 kg) oraz 4,0 mg/kg mc./dobę (masa ciała 20–50 kg) średnie stężenia w osoczu w fazie stacjonarnej są takie same jak u dorosłych przyjmujących dawkę 200 mg/dobę. Szacunkowy klirens osoczowy wynosił 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h u dzieci o masie ciała, odpowiednio, 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania klirens osoczowy u osób dorosłych oszacowano na 3,58 l/h (masa ciała 70 kg).
Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących noworodków.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa główne efekty były związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) (głównie przemijająca depresja OUN i ograniczona spontaniczna aktywność ruchowa) i występowały po podaniu wielokrotności (ponad 50 razy) dawki

brywaracetamu aktywnej farmakologicznie, wynoszącej 2 mg/kg mc. Procesy uczenia się i pamięć nie były zaburzone.

Efektami, których nie zaobserwowano w badaniach klinicznych, ale które wystąpiły u psów, w badaniach toksykologicznych, z zastosowaniem dawki wielokrotnej dla ekspozycji podobnej do klinicznego AUC w osoczu, była hepatotoksyczność (głównie porfiria). Jednakże zgromadzone dane toksykologiczne dotyczące brywaracetamu i związku pokrewnego strukturalnie wskazują, że zmiany w wątrobie psów powstały w wyniku mechanizmów nieistotnych u ludzi. U szczurów i małp nie zaobserwowano niekorzystnych zmian w wątrobie po długotrwałym stosowaniu brywaracetamu w dawce 5- i 42-krotnie przekraczającej kliniczną ekspozycję AUC. U małp objawy ze strony OUN (wyczerpanie, zaburzenia równowagi, niezdarne ruchy) wystąpiły po podaniu dawki, której odpowiadała wartość 64-krotnie przekraczająca wartość C_{max} w warunkach klinicznych. Z upływem czasu działania stawały się mniej widoczne.

W badaniach dotyczących genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania dotyczące rakotwórczości przeprowadzone u szczurów nie wskazują potencjału onkogennego, podczas gdy u myszy obserwowano umiarkowany wzrost częstości występowania guzów wątrobowokomórkowych u samców. Uznaje się to za wynik niegenotoksycznego sposobu działania związanego z indukcją enzymów wątrobowych, podobną do wywoływanej przez fenobarbital, co jest zjawiskiem znanym i właściwym dla gryzoni.

Brywaracetam nie wpływał na płodność samców ani samic. Nie wykazano potencjału teratogennego u szczura i królika. Embriotoksyczność zaobserwowano u królika po podaniu dawki brywaracetamu toksycznej dla matki, przy czym ekspozycja 8-krotnie przekraczała kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej. U szczurów wykazano, że brywaracetam szybko przenika przez łożysko i jest wydzielany do mleka samicy, przy czym stężenia są podobne do stężeń w osoczu samic.

Brywaracetam nie wykazywał właściwości uzależniających u szczurów.

Badania dotyczące młodych zwierząt

U młodych szczurów poziom ekspozycji przekraczający od 6 do 15 razy kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej, ma niekorzystny wpływ na rozwój (tj. umieralność, objawy kliniczne, zmniejszenie masy ciała i mniejszą masa mózgu). Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na czynność OUN oraz wyniki badań neuropatologicznych i histopatologicznych mózgu. U młodych psów zmiany wywołane przez brywaracetam po ekspozycji 6-krotnie przekraczającej kliniczną wartość AUC, były podobne do obserwowanych u zwierząt dorosłych. Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu w przypadku żadnego ze standardowych punktów końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny (do dostosowania pH)
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Kroskarmeloza sodowa
Sukraloza
Sorbitol płynny (E420)
Glicerol (E422)
Smak malinowy (glikol propylenowy (E1520) 90 - 98%)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.
Po pierwszym otwarciu: 8 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 300 ml z bursztynowego szkła (typ III) z białą nakrętką (polipropylen), zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, w pudełku tekturowym zawierajacym również strzykawki doustne z podziałką (polipropylen, polietylen) o pojemności 5 ml (niebieska podziałka) i 10 ml (czarna podziałka) i z łącznikiem strzykawki (polietylen).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 października 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 10 mg brywaracetamu.
Każda fiolka 5 ml zawiera 50 mg brywaracetamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każdy ml roztworu do wstrzykiwań/ infuzji zawiera 3,8 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/ infuzji (wstrzyknięcie/ infuzja).
Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Briviact jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z padaczką.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Roztwór brywaracetamu do wstrzykiwań/infuzji dostarcza alternatywną drogę podania w przypadku pacjentów, u których podanie doustne jest tymczasowo niewykonalne. Brak doświadczeń dotyczących dożylnego podawania brywaracetamu dwa razy na dobę przez okres dłuższy niż 4 dni.
W poniższej tabeli przedstawiono zalecane dawkowanie u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. Dawkę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych, mniej więcej co 12 godzin.

Zalecana dawka początkowa	Zalecana dawka podtrzymująca	Zakres dawki terapeutycznej*
Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli		
50 mg/dobę (albo 100 mg/dobę)**	100 mg/dobę	50 - 200 mg/dobę
Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg		
1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 2 mg/kg mc./dobę)**	2 mg/kg mc./dobę	1–4 mg/kg mc./dobę
Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg		
1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 2,5 mg/kg mc./dobę)**	2,5 mg/kg mc./dobę	1–5 mg/kg mc./dobę

* W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w tym zakresie dawek terapeutycznych.
** W zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów

Dorośli
Leczenie brywaracetamem można rozpocząć od podania dożylnego lub doustnego. Podczas zmiany z podania doustnego na dożylne lub odwrotnie, należy zachować stosowaną dawkę dobową i częstość podawania.

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę, w zależności od oceny lekarza odnośnie oczekiwanego zmniejszenia napadów, z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych. W zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można dostosować w zakresie dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej
Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawki 100 mg/dobę w zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów padaczkowych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 100 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg
Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawek wynoszących maksymalnie 2 mg/kg mc./dobę w zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów padaczkowych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2 mg/kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę.

Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg
Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawek wynoszących maksymalnie 2,5 mg/kg mc./dobę w oparciu o ocenę lekarza dotyczącą potrzeby kontroli napadów. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2,5 mg/kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w zakresie dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 5 mg/kg mc./dobę.

Pominięcie dawki
W razie pominięcia jednej lub większej liczby dawek, zaleca się przyjęcie pojedynczej dawki, gdy tylko pacjent sobie o tym fakcie przypomni, oraz przyjęcie kolejnej dawki o zwykłej porze rano lub wieczorem. Może to pozwolić uniknąć spadku stężenia brywaracetamu w osoczu poniżej poziomu skuteczności i zapobiec wystąpieniu napadu padaczkowego.

Przerwanie stosowania
W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu, pacjentom w wieku od 16 lat zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o 50 mg/dobę co tydzień. W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu, pacjentom w wieku poniżej 16 lat zaleca się zmniejszanie dawki o maksymalnie

połowę co tydzień, aż do osiągnięcia dawki 1 mg/kg mc./dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi poniżej 50 kg) lub 50 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej).
Po jednym tygodniu leczenia dawką 50 mg/dobę, w ostatnim tygodniu terapii zaleca się zastosowanie dawki 20 mg/dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).
Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku ≥ 65 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania brywaracetamu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.
Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych nie ma potrzeby dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
U dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, ekspozycja na brywaracetam była podwyższona.
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, we wszystkich stadiach tych zaburzeń, zaleca się stosowanie następujących dostosowanych dawek, podawanych w dwóch dawkach podzielonych, mniej więcej co 12 godzin (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności wątroby.

Wiek i masa ciała	**Zalecana dawka początkowa**	**Zalecana maksymalna dawka dobowa**
Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli	50 mg/dobę	150 mg/dobę
Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg	1 mg/kg mc./dobę	3 mg/kg mc./dobę
Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg	1 mg/kg mc./dobę	4 mg/kg mc./dobę

Pacjenci pediatryczni w wieku poniżej 2 lat
Dotychczas nie ustalono skuteczności stosowania brywaracetamu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat.
Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2, jednakże nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
- Wstrzyknięcie dożylne (bolus): brywaracetam może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym, bez rozcieńczania
- Wlew dożylny: brywaracetam można rozcieńczyć zgodnym rozcienczalnikiem i podawać w 15-minutowej infuzji dożylnej (patrz punkt 6.6). Produktu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Brywaracetam w postaci do wstrzykiwań lub infuzji nie był badany w stanach ostrych, takich jak stan padaczkowy, i dlatego nie jest zalecany w takich sytuacjach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirolidonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych w różnych wskazaniach produktami przeciwpadaczkowymi, w tym brywaracetamem, opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała także niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania brywaracetamu.
Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów występowania myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby w razie wystąpienia oznak myśli i zachowań samobójczych zgłaszali się po pomoc medyczną (patrz również punkt 4.8, dane dotyczące dzieci i młodzieży).

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania brywaracetamu u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

W związku z leczeniem brywaracetamem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reaction, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnsons syndrome, SJS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych działań, a potem prowadzić ścisłą obserwację pod kątem reakcji skórnych. Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić brywaracetam i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 19,1 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Formalne badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z lewetyracetamem
W badaniach klinicznych, choć ich liczba była ograniczona, u pacjentow przyjmujących jednocześnie lewetyracetam nie zaobserowano korzyści wynikających ze stosowania brywaracetamu w porównaniu do placebo. Nie zaobserwowano dodatkowych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub tolerancji leczenia (patrz punkt 5.1).

Interakcje z alkoholem
W badaniu dotyczącym interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych nie wykazano u zdrowych ochotników interakcji farmakokinetycznych pomiędzy brywaracetamem w pojedynczej dawce u wynoszącej 200 mg a etanolem podawanym w ciągłym wlewie w dawce 0,6 g/l. Brywaracetam zwiększył jednak około dwukrotnie wpływ alkoholu na funkcje psychoruchowe, czujność i pamięć. Nie zaleca się spożywania alkoholu w trakcie leczenia brywaracetamem.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę brywaracetamu
Dane pochodzące z badań *in vitro* sugerują, że brywaracetam charakteryzuje się niskim potencjałem interakcji. Główny szlak rozkładu brywaracetamu polega na hydrolizie niezależnej od CYP. Drugi szlak rozkładu związany jest z hydroksylacją, w której pośredniczy CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Stężenia brywaracetamu w osoczu mogą się zwiększać, gdy produkt podawany jest jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP2C19 (np. flukonazolem, fluwoksaminą), jednakże ryzyko klinicznie istotnych interakcji, w których pośredniczy CYP2C19, uznaje się za niskie. Dostępne są ograniczone dane kliniczne sugerujące, że jednoczesne podawanie kannabidiolu może zwiększać stężenie brywaracetamu w osoczu, prawdopodobnie poprzez inhibicję CYP2C19, ale znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne.

Ryfampicyna
U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie z silnym induktorem enzymów, ryfampicyną (600 mg/dobę przez 5 dni), zmniejszyło obszar powierzchni pod krzywą (AUC) brywaracetamu o 45%. Należy rozważyć dostosowanie dawki brywaracetamu u pacjentów rozpoczynających lub kończących leczenie ryfampicyną.

Leki przeciwpadaczkowe będące silnymi induktorami enzymów
Stężenia brywaracetamu w osoczu zmniejszają się podczas jego stosowania jednocześnie z lekami przeciwpadaczkowymi, które są silnymi induktorami enzymów (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), jednak nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz tabela 1).

Inne induktory enzymów
Przewiduje się, że inne silne induktory enzymów, takie jak ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać ogólną ekspozycję na brywaracetam. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia z zastosowaniem ziela dziurawca.

Wpływ brywaracetamu na inne produkty lecznicze
Brywaracetam w dawkach od 50 do 150 mg/dobę nie wpływał na AUC midazolamu (metabolizowanego przez CYP3A4). Ryzyko istotnych klinicznie interakcji z CYP3A4 jest niskie.

Badania *in vitro* wykazały, że brywaracetam w niewielkim stopniu wpływa hamująco na izoformy CYP450 (lub wcale ich nie hamuje) oprócz CYP2C19. Brywaracetam może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19 (np.: lanzoprazolu, omeprazolu, diazepamu). W badaniach *in vitro* briwaracetam nie indukował CYP1A1/2, ale powodował indukcję CYP3A4 i CYP2B6. W warunkach *in vivo* nie zaobserwowano indukcji CYP3A4 (patrz „midazolam” powyżej). Indukcji CYP2B6 nie badano w warunkach *in vivo* a brywaracetam może zmniejszać stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2B6 (np.: efawirenzu).

Badania interakcji *in vitro* prowadzone w celu ustalenia potencjalnego hamującego wpływu na białka transportowe, nie wykazały efektów istotnych klinicznie, oprócz wpływu na OAT3. W warunkach *in vitro* brywaracetam hamował OAT3, przy stężeniu inhibitorowym (IC50) 42-krotnie większym niż C_{max} w największej dawce klinicznej. Brywaracetam w dawce 200 mg/dobę może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OAT3.

Leki przeciwpadaczkowe

Potencjalne interakcje pomiędzy brywaracetamem (50 mg/dobę do 200 mg/dobę) i innymi lekami przeciwpadaczkowymi, badano w zbiorczej analizie stężeń leku w osoczu z wszystkich badań fazy 2-3, w analizie farmakokinetyki w populacji badań klinicznych fazy 2-3 z kontrolą placebo oraz w dedykowanych badaniach dotyczących interakcji pomiędzy lekami (dla następujących leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina, lamotrygina, fenytoina i topiramat). Wpływ interakcji na stężenie w osoczu zestawiono w tabeli 1 (zwiększenie oznaczono symbolem „↑", a zmniejszenie symbolem „↓", stężenie w osoczu odpowiadające polu pod krzywą w funkcji czasu oznaczono symbolem „AUC", a maksymalne obserwowane stężenie symbolem „C_{max}").

Tabela 1: Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy brywaracetamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Lek przeciwpadaczkowy podawany jednocześnie	**Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie brywaracetamu w osoczu**	**Wpływ brywaracetamu na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu**
Karbamazepina	AUC 29% ↓ C_{max} 13% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Karbamazepina - brak Epoksyd karbamazepiny ↑ (patrz niżej). Brak konieczności modyfikacji dawki.
Klobazam	Brak danych	Brak
Klonazepam	Brak danych	Brak
Lakozamid	Brak danych	Brak
Lamotrygina	Brak	Brak
Lewetyracetam	Brak	Brak
Okskarbazepina	Brak	Brak (pochodna monohydroksylowa, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak
Fenytoina	AUC 21% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak [a] AUC 20% ↑ [a] C_{max} 20% ↑
Pregabalina	Brak danych	Brak
Topiramat	Brak	Brak
Kwas walproinowy	Brak	Brak
Zonisamid	Brak danych	Brak

[a] na podstawie badania, w którym podawano większe niż lecznicze dawki brywaracetamu, wynoszące 400 mg /dobę

Karbamazepina
Brywaracetam jest umiarkowanym, odwracalnym inhibitorem hydrolazy epoksydowej, co prowadzi do zwiększenia stężenia epoksydu karbamazepiny, aktywnego metabolitu karbamazepiny. W kontrolowanych badaniach klinicznych stężenie epoksydu karbamazepiny w osoczu wzrastało o średnio 37%, 62% i 98% z niewielką zmiennością dla dawek brywaracetamu wynoszących, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę. Nie zaobserwowano ryzyka związanego z

bezpieczeństwem stosowania. Nie stwierdzono efektu addycyjnego brywaracetamu i walproinianu na AUC epoksydu karbamazepiny.

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie brywaracetamu (100 mg/dobę) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnej z tych substancji. W przypadku podawania brywaracetamu w dawce 400 mg/dobę (dwukrotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg), zaobserwowano zmniejszenie AUC estrogenu i progestagenu o, odpowiednio, 27% i 23%, bez wpływu na hamowanie owulacji. Zasadniczo nie zaobserwowano zmian stężenia w osoczu w czasie w przypadku markerów endogennych – estradiolu, progesteronu, hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy omówić metody planowania rodziny i antykoncepcji (patrz: Ciąża) z kobietami w wieku rozrodczym przyjmującymi brywaracetam.
Jeśli kobieta zdecyduje się zajść w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć stosowanie brywaracetamu.

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi
W przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych wykazano, że u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż w ogólnej populacji (około 3%). Obserwowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej; jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu, w jakim leczenie i (lub) choroba podstawowa są odpowiedzialne za wystąpienie wad.
Przerwanie skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

Ryzyko związane z brywaracetamem
Dane dotyczące stosowania brywaracetamu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Brak danych dotyczących przenikania brywaracetamu przez łożysko u ludzi, ale wykazano, że brywaracetam łatwo przenika przez łożysko u szczurów (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi jest nieznane. W badaniach na zwierzętach nie wykryto działania teratogennego brywaracetamu (patrz punkt 5.3).

Brywaracetam stosowano w badaniach klinicznych w leczeniu wspomagającym. Po zastosowaniu z karbamazepiną wywoływał związane z dawką zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu, epoksydu karbamazepiny (patrz punkt 4.5). Brak wystarczających danych pozwalających ustalić kliniczne znaczenie tego efektu w okresie ciąży.

Ze względów ostrożności brywaracetamu nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to klinicznie konieczne (tj. jeśli korzyści dla matki wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Brywaracetam jest wydzielany do kobiecego mleka. Należy zdecydować, przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie brywaracetamu, uwzględniając korzyści związane z leczeniem dla matki. Podczas jednoczesnego podawania brywaracetamu i karbamazepiny, ilość epoksydu karbamazepiny wydzielanego z mlekiem matki może ulec zwiększeniu. Brak wystarczajcych danych, aby ocenić znaczenie kliniczne tego efektu.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu brywaracetamu na płodność u ludzi. Nie zaobserwowano wpływu brywaracetamu na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brywaracetam ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ze względu na możliwe zróżnicowanie w osobniczej wrażliwości niektórzy pacjenci mogą doświadczać senności, zawrotów głowy i innych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pacjentom należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania innych, potencjalnie niebezpiecznych maszyn, dopóki nie jest znany wpływ brywaracetamu na zdolność do wykonywania takich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10%) w przypadku leczenia brywaracetamem były: senność (14,3%) i zawroty głowy (11,0%). Ich nasilenie było zwykle łagodne lub umiarkowane. Senność i zmęczenie zgłaszano częściej podczas zwiększania dawki.

Odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosił 3,5%, 3,4% i 4,0% u pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej brywaracetam w dawce, odpowiednio: 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę oraz 1,7% u pacjentów przyjmujących placebo. Działaniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do odstawienia brywaracetamu były zawroty głowy (0,8%) i drgawki (0,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej, działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie analizy bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w trzech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów w wieku ≥16 lat oraz zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.
Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość typu I
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
	Niezbyt często	Myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, agresja, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), senność
	Często	Drgawki, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona[(1)]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie

[(1)] Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenię zgłaszano u 0,5% (6/1099) pacjentów przyjmujących brywaracetam oraz 0% (0/459) pacjentów przyjmujących placebo. U czterech z tych osób, liczba neutrofili odnotowana przed przystąpieniem do leczenia była obniżona. Dodatkowe zmniejszenie liczby neutrofili wystąpiło u tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia brywaracetamem. Żaden z 6 przypadków neutropenii nie był ciężki, nie wymagał specyficznego leczenia ani nie doprowadził do przerwania stosowania brywaracetamu i nie wiązał się z występowaniem infekcji.

Myśli samobójcze zgłoszono u 0,3% (3/1099) pacjentów przyjmujących brywaracetam i 0,7% (3/459) pacjentów przyjmujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania brywaracetamu u pacjentów z padaczką, nie odnotowano przypadków samobójstwa ani prób samobójczych, jednakże donoszono o nich w otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych dotyczących brywaracetamu, u niewielkiej liczby pacjentów (9/3022), zgłaszano występowanie reakcji przypominających nadwrażliwość natychmiastową (typu I).

Działania niepożądane po podaniu dożylnym są podobne do obserwowanych po podaniu doustnym. Podanie dożylne wiązało się z występowaniem bólu w miejscu podania u 2,8% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u osób dorosłych. W prowadzonych metodą otwartej próby, niekontrolowanych, długoterminowych badaniach myśli samobójcze obserwowano u 4,7% dzieci i młodzieży (ocenianych w wieku od 6 lat, częściej u młodzieży) w porównaniu z 2,4% zgłoszeń od pacjentów dorosłych, natomiast zaburzenia dotyczące zachowania zgłaszano u 24,8% dzieci i młodzieży w porównaniu z 15,1% u pacjentów dorosłych. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, charakter inny niż poważne i ich wystąpienie nie prowadziło do przerwania stosowania badanego leku.
Dodatkowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci była nadmierna aktywność psychoruchowa (4,7%).

Nie ujawniono szczególnego wzorca zdarzeń niepożądanych (ZN) u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do <4 lat w porównaniu z dziećmi ze starszych grup wiekowych. Nie zidentyfikowano istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, wskazujących na zwiększoną częstość występowania określonego ZN w tej grupie wiekowej. Stosowanie brywaracetamu u dzieci poniżej 2 lat nie jest wskazane, ze względu na fakt, że dostępne dane są ograniczone. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące noworodków.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Spośród 130 uczestników (44 z padaczką) w podeszłym wieku biorących udział w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 brywaracetamu, 100 pacjentów było w wieku 65–74 lata, a 30 w wieku 75–84 lata. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku wydaje się podobny do obserwowanego u młodszych pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania brywaracetamu u ludzi jest ograniczone. Senność i zawroty głowy zgłoszono w przypadku zdrowego pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1400 mg brywaracetamu.
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu: nudności, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego), zaburzenia równowagi, lęk, zmęczenie, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja i myśli samobójcze. Na ogół działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak swoistego antidotum w razie przedawkowania brywaracetamu. Leczenie przedawkowania powinno uwzględniać ogólne środki wspomagające. Ponieważ mniej niż 10% brywaracetamu wydalane jest z moczem, uważa się, że hemodializa nie zwiększy istotnie klirensu brywaracetamu (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX23

Mechanizm działania

Brywaracetam charakteryzuje się wysokim i wybiórczym powinowactwem do białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), glikoproteiny przezbłonowej występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Chociaż dokładna rola tego białka pozostaje niewyjaśniona, wykazano, że moduluje ono egzocytozę neuroprzekaźników. Uważa się, że wiązanie z białkiem SV2A stanowi główny mechanizm przeciwpadaczkowego działania brywaracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność brywaracetamu w leczeniu wspomagającym w napadach padaczkowych częściowych (POS, *partial-onset seizures*) potwierdzono w 3 wieloośrodkowych, badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, z zastosowaniem stałej dawki, w których udział wzięli pacjenci w wieku powyżej 16 lat. Dawka dobowa brywaracetamu wynosiła w tych badaniach od 5 do 200 mg/dobę. We wszystkich badaniach zastosowano 8-tygodniowy okres początkowy oraz 12-tygodniowy okres leczenia bez zwiększania dawki. Z 1558 pacjentów otrzymujących badany lek, 1099 podawano brywaracetam. Kryteria włączenia do badania wymagały wystąpienia u pacjentów niekontrolowanych napadów padaczkowych częściowych, pomimo leczenia za pomocą 1 lub 2 jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. U pacjentów musiało wystąpić w okresie początkowym co najmniej 8 napadów padaczkowych częściowych. Głównymi punktami końcowymi w badaniach fazy 3 było procentowe zmniejszenie częstości POS w porównaniu do grupy placebo oraz 50% odsetek odpowiedzi z 50% redukcją częstości POS, w porównaniu do wartości wyjściowych.
Lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi najczęściej w momencie włączenia do badania były: karbamazepina (40,6%), lamotrygina (25,2%), walproinian (20,5%), okskarbazepina (16,0%), topiramat (13,5%), fenytoina (10,2%) i lewetyracetam (9,8%). Mediana początkowej częstości występowania napadów w tych 3 badaniach wynosiła 9 napadów w ciągu 28 dni. Średni czas trwania padaczki u pacjentów wynosił 23 lata.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 2. Zasadniczo brywaracetam był skuteczny w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych częściowych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat, po zastosowaniu dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Tabela 2: Główne wyniki dotyczące skuteczności dla częstości występowania napadów padaczkowych częściowych w ciągu 28 dni

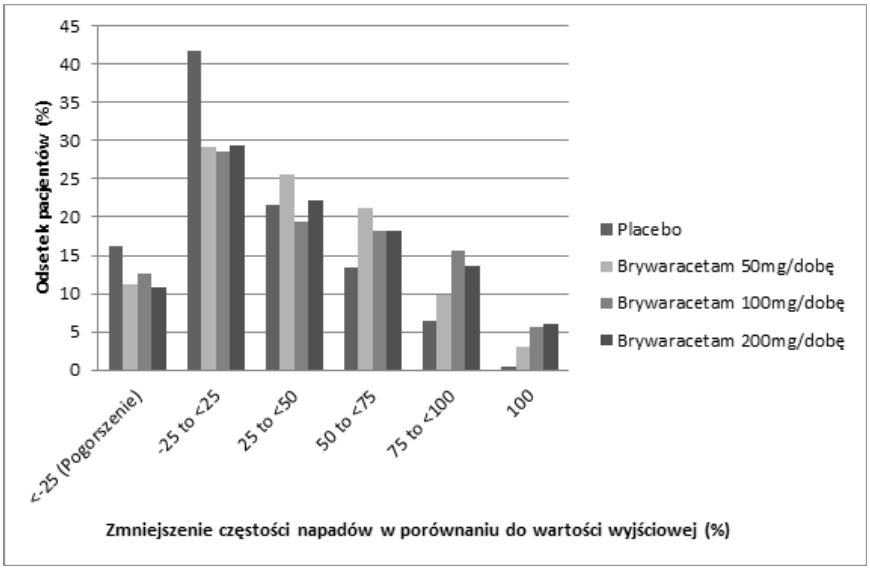
Badanie	**Placebo**	**Brywaracetam** * istotność statystyczna **(wartość p)**		
		50 mg/dobę	**100 mg/dobę**	**200 mg/dobę**
Badanie N01253(1)				
	n = 96	n = 101		
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	22,0* (p = 0,004)	~	~
Badanie N01252(1)				
	n =100	n = 99	n =100	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0(2) (p = 0,023)	~
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	9,2 (p=0,274)	20,5(2) (p = 0,010)	~
Badanie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	21,6	~	38,9* (p <0,001)	37,8* (p <0,001)
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	~	22,8* (p <0,001)	23,2* (p <0,001)

n = przydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku
~ dawka nie była badana
* Istotność statystyczna
(1) Około 20% pacjentów stosowało jednocześnie lewetyracetam.
(2) Główny wynik w przypadku badania N01252 nie osiągnął istotności statystycznej na podstawie procedury testowania sekwencyjnego. Dawka 100 mg/dobę była teoretycznie istotna.

W badaniach klinicznych zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, w porównaniu do placebo, było większe po zastosowaniu dawki 100 mg/dobę niż po zastosowaniu dawki 50 mg/dobę. Z wyjątkiem zależnego od dawki zwiększenia częstości występowania senności i zmęczenia, brywaracetam w dawce 50 mg/dobę i 100 mg/dobę charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa, w tym pod względem działań niepożądanych związanych z OUN oraz w przypadku stosowania długoterminowego.

Wykres 1 przedstawia odsetek pacjentów (z wyłączeniem pacjentów stosujących jednocześnie lewetyracetam) według kategorii: zmniejszenie częstości napadów częściowych w ciągu 28 dni w porównaniu do wartości wyjściowych we wszystkich 3 badaniach. Pacjentów, u których wystąpiło ponad 25% zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych częściowych, przedstawiono w grupie kolumn po lewej stronie jako „pogorszenie". Pacjentów, u których wystąpiła poprawa pod względem procentowej redukcji częstości występowania napadów padaczkowych częściowych, przedstawiono w 4 skrajnych grupach kolumn po prawej stronie. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, wyniosły 20,3%, 34,2%, 39,5%, i 37,8% dla, odpowiednio, placebo, dawki 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę.

Wykres 1: Odsetek pacjentów według kategorii: zmiana częstości napadów padaczkowych po zastosowaniu brywaracetamu i placebo (ponad 12 tygodni), we wszystkich trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby



W zbiorczej analizie danych z trzech kluczowych badań klinicznych nie zaobserwowano różnic dotyczących skuteczności (mierzonej jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła 50% reakcja na leczenie) w zakresie dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę, po skojarzeniu brywaracetamu z indukującymi i nieindukującymi lekami przeciwpadaczkowymi. W badaniach klinicznych napady padaczkowe nie wystąpiły w 12-tygodniowym okresie leczenia u 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę w porównaniu do 0,5% (2/418) pacjentów przyjmujących placebo.

Poprawę w zakresie mediany procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni zaobserwowano została u pacjentów z napadami typu IC (napady toniczno-kloniczne wtórnie uogólnione) w punkcie wyjściowym badania, leczonych brywaracetamem [wynosiła: 66,6% (n = 62), 61,2% (n = 100) i 82,1% (n = 75) dla pacjentów przyjmujących brywaracetam odpowiednio w dawce 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę, w porównaniu do placebo 33,3% (n = 115)].

Nie ustalono skuteczności brywaracetamu w monoterapii. Nie zaleca się stosowania brywaracetamu w monoterapii.

Leczenie z lewetyracetamem

W dwóch badaniach klinicznych 3 fazy, z randomizacją i kontrolą z użyciem placebo, 20% pacjentów podawano lewetyracetam, jako lek przeciwpadaczkowy stosowany jednocześnie z brywaracetamem. Chociaż liczba pacjentów była ograniczona, nie zaobserwowano, by brywaracetam był bardziej skuteczny niż placebo u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewetyracetam, co może wiązać się z współzawodnictwem w miejscu wiązania SV2A. Nie odnotowano innych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji.

W trzecim badaniu, wstępnie przygotowana analiza, wykazała przewagę brywaracetamu w dawkach 100 mg/dobę i 200 mg/dobę nad placebo, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na lewetyracetam. Mniejsza skuteczność obserwowana u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami, którzy nie stosowali wcześniej lewetyracetamu, była prawdopodobnie związana z większa liczbą stosowanych wcześniej leków przeciwpadaczkowych i większą częstością występowania napadów padaczkowych w punkcie wyjściowym.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
W trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, wzięło udział 38 pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat). Chociaż dane są ograniczone, skuteczność była porównywalna do obserwowanej u młodszych uczestników badań.

Otwarte badania rozszerzone
We wszystkich badaniach 81,7% pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach z randomizacją, zostało włączonych do długoterminowych, otwartych badań rozszerzonych. Od momentu właczenia do badania z randomizacją napady padaczkowe nie wystąpiły u 5,3% pacjentów poddanych ekspozycji na brywaracetam przez 6 miesięcy (n = 1500) w porównaniu do 4,6% i 3,7% uczestników poddanych ekspozycji przez, odpowiednio,12 miesięcy (n = 1188) i 24 miesiące (n = 847). Ponieważ duży odsetek pacjentów (26%) przerwał badanie otwarte w zwiazku z brakiem skuteczności, mógł nastąpić błąd w trakcie doboru próby badanej, gdyż pacjenci, którzy kontynuowali badanie odpowiedzieli lepiej na leczenie niż ci, którzy ukończyli badanie przedwcześnie.
U pacjentów, obserwowanych w otwartych badaniach rozszerzonych przez okres do 8 lat, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkotrwałych badaniach klinicznych z kontrolą placebo.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat lub starszych napady padaczkowe częściowe mają podobną patofizjologię, jak obserwowane u młodzieży i dorosłych. Doświadczenia w stosowaniu leków przeciwpadaczkowych sugerują, że wyniki badań oceny skuteczności z udziałem osób dorosłych można przenieść na dzieci w wieku co najmniej 2 lat pod warunkiem określenia dostosowanej dawki do podawania dzieciom oraz potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 5.2 i 4.8). Dawki dla dzieci w wieku od 2 lat określono poprzez dostosowanie na podstawie masy ciała i ustalono je tak, aby uzyskać stężenie leku w osoczu podobne do obserwowanego u osób dorosłych przyjmujących skuteczne dawki (punkt 5.2).

Do długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania bez grupy kontrolnej dotyczącego oceny bezpieczeństwa stosowania włączono dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 16 lat), które kontynuowały leczenie po zakończeniu badania farmakokinetycznego (patrz punkt 5.2), dzieci, które kontynuowały leczenie po zakończeniu badania dotyczącego bezpieczeństwa dożylnego podania leku (i.v.) oraz dzieci włączone bezpośrednio do badania dotyczącego oceny bezpieczeństwa. U dzieci włączonych bezpośrednio do badania leczenie brywaracetamem rozpoczynano od dawki początkowej 1 mg/kg mc./dobę, którą w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, zwiększano do 5 mg/kg mc./dobę przez podwajanie dawki w odstępach tygodniowych. Żadne dziecko nie otrzymało dawki przekraczającej 200 mg/dobę. W przypadku dzieci o masie ciała 50 kg lub większej leczenie brywaracetamem rozpoczynano od dawki początkowej 50 mg/dobę, którą w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji zwiększano do 200 mg/dobę poprzez dodawanie 50 mg/dobę co tydzień.

Łącznie w ramach otwartych badań dotyczących oceny bezpieczeństwa i farmakokinetyki brywaracetam w terapii wspomagającej podano 186 dzieciom z napadami częściowymi w wieku od 1 miesiąca do <16 lat, z których 149 przyjmowało lek przez co najmniej 3 miesięce, 138 – co najmniej 6 miesięcy, 123 – co najmniej 12 miesięcy, 107 – co najmniej 24 miesięce, a 90 – co najmniej 36 miesięcy.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego zawierającego brywaracetam w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z padaczką z napadami padaczkowymi częściowymi (aby uzyskać informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brywaracetam w postaci tabletek powlekanych, roztworu doustnego i roztworu do wstrzykiwań dożylnych charakteryzuje się taką samą wartością AUC, natomiast maksymalne stężenie w osoczu jest nieznacznie większe po podaniu dożylnym. Brywaracetam wykazuje liniową i niezależną od czasu farmakokinetykę z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą. Cechuje go: całkowite wchłanianie, bardzo niski stopień wiązania z białkami, wydzielanie z moczem po znacznej biotransformacji. Jego metabolity są nieaktywne farmakologicznie.

Wchłanianie

Brywaracetam jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 100%. Mediana wartości t_{max} w przypadku tabletek przyjmowanych bez pokarmu wynosi 1 godzinę (zakres t_{max} od 0,25 do 3 h).
Podanie z posiłkiem bogatym w tłuszcze spowalniało tempo wchłaniania (mediana wartości t_{max} 3 h) i zmniejszało maksymalne stężenie brywaracetamu w osoczu (37% niższe), podczas gdy stopień wchłaniania pozostał niezmieniony.

Dystrybucja

Brywaracetam słabo (≤20%) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg, jest to wartość zbliżona do objętości dystrybucji całkowitej wody w organizmie.
Ze względu na swe lipofilne właściwości (Log P) brywaracetam łatwo przenika przez błony komórkowe.

Metabolizm

Brywaracetam jest metabolizowany przede wszystkim w drodze hydrolizy części amidowej do postaci odpowiadającej kwasowi karboksylowemu (około 60% eliminacji) oraz w drodze hydroksylacji bocznego łańcucha propylowego (około 30% eliminacji). Hydroliza części amidowej, w wyniku której powstaje metabolit kwasu karboksylowego (34% dawki w moczu), zachodzi przy udziale amidazy wątrobowej i pozawątrobowej. W warunkach *in vitro* w hydroksylacji brywaracetamu uczestniczy głównie CYP2C19. Oba metabolity są metabolizowane dalej, tworząc powszechnie występujący kwas hydroksylowy powstały głównie poprzez hydroksylację bocznego łańcucha propylowego kwasu karboksylowego (głównie przy udziale CYP2C9). *In vivo* u ludzi, u których występują nieaktywne mutacje CYP2C19, wytwarzanie hydroksymetabolitu jest 10-krotnie zmniejszone, a stężenie samego brywaracetamu wzrasta o około 22% lub 42% u osób z jednym lub dwoma zmutowanymi allelami. Te trzy metabolity nie są aktywne farmakologicznie.

Eliminacja

Brywaracetam jest wydalany głównie po przemianach metabolicznych oraz z moczem. Ponad 95% dawki, w tym metabolity, wydalane jest z moczem w ciągu 72 godzin po przyjęciu. Mniej niż 1% dawki wydalany jest z kałem, a mniej niż 10% dawki brywaracetamu wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 9 godzin. Całkowity klirens osoczowy u pacjentów oszacowano na 3,6 l/h.

Liniowość

Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki w zakresie od 10 do co najmniej 600 mg.

Interakcje z produktami leczniczymi

Brywaracetam jest wydalany z organizmu wieloma szlakami, w tym przez nerki, drogą hydrolizy, w której nie pośredniczy CYP oraz drogą utleniania z udziałem CYP. W warunkach *in vitro* brywaracetam nie był substratem ludzkiej P-glikoproteiny (P-gp) ani białek oporności wielolekowej

(MRP) 1 i 2, ani prawdopodobnie polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.
W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory CYP (np.: CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4) nie powinny znacząco wpływać na dystrybucję brywaracetamu.

In vitro, brywaracetam w stężeniach istotnych klinicznie nie był inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani cząsteczek transportujących P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1. *In vitro* brywaracetam nie indukował CYP1A2.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
W badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku (65 do 79 lat; z klirensem kreatyniny od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) przyjmujących brywaracetam w dawce dobowej 400 mg w dwóch dawkach podzielonych, okres półtrwania brywaracetamu w osoczu wyniósł 7,9 godziny oraz 9,3 godziny w grupach, odpowiednio, od 65 do 75 lat oraz >75 lat. Klirens osoczowy brywaracetamu w fazie stacjonarnej był podobny (0,76 ml/min/kg mc.) do obserwowanego u młodych, zdrowych ochotników płci męskiej (0,83 ml/min/kg mc.) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
W badaniu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m², bez konieczności dializy) wykazano, że wartość AUC brywaracetamu w osoczu umiarkowanie się zwiększyła (+21%) w porównaniu do wartości u zdrowych osób z grupy kontrolnej, podczas gdy wartość AUC metabolitów kwasowego, hydroksylowego i hydroksykwasowego wzrosła, odpowiednio, 3-, 4- i 21-krotnie. Klirens nerkowy tych nieaktywnych metabolitów zmniejszył się 10-krotnie. W przypadku metabolitu hydroksykwasowego w badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem. Brywaracetamu nie badano u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Badanie farmakokinetyki u pacjentów z marskością wątroby (klasa A, B i C w skali Child-Pugh) wykazało podobne zwiększenie ekspozycji na brywaracetam, niezależnie od nasilenia choroby (50%, 57% i 59%), względem zdrowej grupy kontrolnej (patrz punkt 4.2).

Masa ciała
Oszacowano na 40% zmniejszenie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym , w zakresie masy ciała od 46 do 115 kg. Jednakże różnica ta nie jest uznawana za istotną statystycznie.

Płeć
Brak klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce brywaracetamu zależnych od płci.

Rasa
Farmakokinetyka brywaracetamu nie zależy w istotnym stopniu od rasy (kaukaska, azjatycka), jak wykazano w modelowaniu właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z padaczką. Liczba pacjentów o innym pochodzeniu etnicznym była w badaniu ograniczona.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Wartość EC50 (stężenie brywaracetamu w osoczu odpowiadające 50% maksymalnego efektu) została oszacowana na poziomie 0,57 mg/l. To stężenie w osoczu jest nieznacznie wyższe od mediany ekspozycji uzyskanej po podaniu dawek brywaracetamu wynoszących 50 mg/dobę. Dalsze zmniejszanie częstości napadów można osiągnąć, zwiększając dawkę do 100 mg/dobę. Po podaniu dawki 200 mg/dobę zostaje osiągnięte plateau.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym z 3-tygodniowym okresem oceny oraz cotygodniowym ustalonym zwiększaniem dawki, ze stosowaniem brywaracetamu w roztworze doustnym oceniono 99 uczestników w wieku od 1 miesiąca do < 16 lat. Brywaracetam podawano w dawkach zwiększanych co tydzień wynoszących około 1 mg/kg mc./dobę, 2 mg/kg mc./dobę i 4 mg/kg mc./dobę. Wszystkie dawki dostosowywano do masy ciała i żadna z nich nie przekroczyła, odpowiednio 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę. Pod koniec okresu oceny uczestnicy mogli zakwalifikować się do udziału w długoterminowym badaniu obserwacyjnym z kontynuacją leczenia w ostatniej podanej dawce (patrz punkt 4.8). Stężenia w osoczu były proporcjonalne do dawki we wszystkich grupach wiekowych. Modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji przeprowadzono na podstawie danych dotyczących stężenia w niewielkiej liczbie próbek osocza zebranych podczas trzytygodniowego badania PK oraz trwającego długoterminowego badania kontynuacyjnego. W analizie uwzględniono 232 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 miesięcy do 17 lat z padaczką. Analiza wykazała, że po podaniu dawek wynoszących 5,0 mg/kg mc./dobę (masa ciała 10–20 kg) oraz 4,0 mg/kg mc./dobę (masa ciała 20–50 kg) średnie stężenia w osoczu w fazie stacjonarnej są takie same jak u dorosłych przyjmujących dawkę 200/dobę. Szacunkowy klirens osoczowy wynosił 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h u dzieci o masie ciała, odpowiednio, 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania klirens osoczowy u osób dorosłych oszacowano na 3,58 l/h (masa ciała 70 kg).
Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących noworodków.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa główne efekty były związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) (głównie przemijająca depresja OUN i ograniczona spontaniczna aktywność ruchowa) i występowały po podaniu wielokrotności (ponad 50 razy) dawki brywaracetamu aktywnej farmakologicznie, wynoszącej 2 mg/kg mc. Procesy uczenia się i pamięć nie były zaburzone.

Efektami, których nie zaobserwowano w badaniach klinicznych, ale które wystąpiły u psów, w badaniach toksykologicznych, z zastosowaniem dawki wielokrotnej przy ekspozycji podobnej do klinicznego AUC w osoczu, była hepatotoksyczność (głównie porfiria). Jednakże zgromadzone dane toksykologiczne dotyczące brywaracetamu i związku pokrewnego strukturalnie wskazują, że zmiany w wątrobie psów powstały w wyniku mechanizmów nieistotnych u ludzi. U szczurów i małp nie zaobserwowano niekorzystnych zmian w wątrobie po długotrwałym stosowaniu brywaracetamu w dawce 5- i 42-krotnie przekraczającej kliniczną ekspozycję AUC. U małp objawy ze strony OUN (wyczerpanie, zaburzenia równowagi, niezdarne ruchy) wystąpiły po podaniu dawki, której odpowiadała wartość 64-krotnie przekraczająca wartość C_{max} w warunkach klinicznych. Z upływem czasu działania te stawały się mniej widoczne

W badaniach dotyczących genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania dotyczące rakotwórczości przeprowadzone u szczurów nie wskazują potencjału onkogennego, podczas gdy u myszy obserwowano umiarkowany wzrost częstości występowania guzów wątrobowokomórkowych u samców. Uznaje się to za wynik niegenotoksycznego sposobu działania związanego z indukcją enzymów wątrobowych, podobną do wywoływanej przez fenobarbital, co jest zjawiskiem znanym i właściwym dla gryzoni.

Brywaracetam nie wpływał na płodność samców ani samic. Nie wykazano potencjału teratogennego u szczura i królika. Embriotoksyczność zaobserwowano u królika po podaniu dawki brywaracetamu toksycznej dla matki, przy czym ekspozycja 8-krotnie przekraczała kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej. U szczurów wykazano, że brywaracetam szybko przenika przez łożysko i jest wydzielany do mleka samicy, przy czym stężenia są podobne do stężeń w osoczu samic.

Brywaracetam nie wykazywał właściwości uzależniających u szczurów.

Badania dotyczące młodych zwierząt

U młodych szczurów poziom ekspozycji przekraczający od 6 do 15 razy kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej, ma niekorzystny wpływ na rozwój (tj. umieralność, objawy kliniczne, zmniejszenie masy ciała i mniejszą masa mózgu). Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na czynność OUN oraz wyniki badań neuropatologicznych i histopatologicznych mózgu. U młodych psów zmiany wywołane przez brywaracetam po ekspozycji 6-krotnie przekraczającej kliniczną wartość AUC, były podobne do obserwowanych u zwierząt dorosłych. Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu w przypadku żadnego ze standardowych punktów końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan (trójwodny)
Kwas octowy lodowaty (do dostosowania pH)
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu nie można mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

4 lata.
Brywaracetam, roztwór do wstrzykiwań/ infuzji wykazał przez 24 godziny chemiczną i fizyczną stabilność po rozcieńczeniu rozpuszczalnikami wymienionymi w punkcie 6.6 przechowywany w opakowaniach PCV lub workach poliolefinowych w temperaturze poniżej 25°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi być zużyty natychmiast po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu spoczywają na użytkowniku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Przechowywanie produktu leczniczego po rozcieńczeniu: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklane fiolki (typu I) o pojemności nominalnej 6 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej powlekanym silikonem i zabezpieczonym aluminiowo-polipropylenowym odrywanym wieczkiem.
Z każdej fiolki można pobrać co najmniej 5 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Każde pudełko tekturowe zawiera 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania, należy pozbyć się pozostałości niezużytego roztworu.
Produkt leczniczy zawierający widoczne zmętnienia lub o zmienionej barwie nie powinien być stosowany.

Brywaracetam roztwór do wstrzykiwań/ infuzji jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie w przypadku zmieszania z wymienionymi poniżej rozcieńczalnikami
Rozcieńczalniki:
- sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań,
- glukoza 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań,
- płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/022

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 października 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletka powlekana
14 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/002 56 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/003 100 x 1 tabletka powlekana
EU/1/15/1073/023 14 x 1 tabletka powlekana

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/004 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (3 OPAKOWANIA PO 56 TABLETEK POWLEKANYCH) (BEZ „BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg tabletki
brywaracetam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dni tygodnia: Pon., Wt., Śr., Czw., Pt., Sob., Nd.

(nie dotyczy opakowań 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 25 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletka powlekana
14 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/005 14 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/006 56 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/007 100 x 1 tabletka powlekana
EU/1/15/1073/024 14 x 1 tabletka powlekana

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 25 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/008 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (3 OPAKOWANIA PO 56 TABLETEK POWLEKANYCH) (BEZ „BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 25 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Etykieta na blistrze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 25 mg tabletki
brywaracetam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dni tygodnia: Pon., Wt., Śr., Czw., Pt., Sob., Nd.

(nie dotyczy opakowań 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 50 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletka powlekana
14 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/009 14 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/010 56 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/011 100 x 1 tabletka powlekana
EU/1/15/1073/025 14 x 1 tabletka powlekana

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 50 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/012 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (3 OPAKOWANIA PO 56 TABLETEK POWLEKANYCH) (BEZ „BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 50 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera, laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 50 mg tabletki
brywaracetam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dni tygodnia: Pon., Wt., Śr., Czw., Pt., Sob., Nd.

(nie dotyczy opakowań 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 75 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletka powlekana
14 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/013 14 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/014 56 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/015 100 x 1 tabletka powlekana
EU/1/15/1073/026 14 x 1 tabletka powlekana

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 75 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera, laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/016 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (3 OPAKOWANIA PO 56 TABLETEK POWLEKANYCH) (BEZ „BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 75 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 75 mg tabletki
brywaracetam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dni tygodnia: Pon., Wt., Śr., Czw., Pt., Sob., Nd.

(nie dotyczy opakowań 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 100 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletka powlekana
14 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/017 14 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/018 56 tabletek powlekanych
EU/1/15/1073/019 100 x 1 tabletka powlekana
EU/1/15/1073/027 14 x 1 tabletka powlekana

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 100 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/020 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (3 OPAKOWANIA PO 56 TABLETEK POWLEKANYCH) (BEZ „BLUE BOX")

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 100 mg tabletki powlekane
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną i laktozę bezwodną.
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Niniejsza informacja nie występuje na pudełkach na 14 tabletek powlekanych)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 100 mg tabletki
brywaracetam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

UCB Pharma S.A. (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dni tygodnia: Pon., Wt., Śr., Czw., Pt., Sob., Nd.

(nie dotyczy opakowań 14 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE/ BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg/ml roztwór doustny
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy 1 ml roztworu doustnego zawiera 10 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera płynny sorbitol (E420), glikol propylenowy (E1520) i metylu parahydroksybenzoesan (E218).
Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)*

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

300 ml
Opakowanie zawiera dwie strzykawki doustne (5 ml i 10 ml) i dwa łączniki strzykawek. Należy zapytać lekarza prowadzącego, której strzykawki użyć.
Strzykawki 10 ml i 5 ml (*kolorowe symbole wyłącznie na opakowaniu zewnętrznym)*

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Zużyć w ciągu 8 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.
Data otwarcia butelki *(Dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)*

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60 *(adres wyłącznie na opakowaniu zewnętrznym)*
B-1070 Bruxelles
Belgia *(nazwa i adres do zamieszczenia wyłącznie na opakowaniu zewnętrznym, logo na pudelku tekturowym i etykiecie)*

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/021

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

briviact 10 mg/ml *(Dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)*

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. *(Dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)*

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

(Dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji
brywaracetam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy 1 ml roztworu do wstrzykiwań/ infuzji zawiera 10 mg brywaracetamu.
Jedna fiolka 5 ml zawiera 50 mg brywaracetamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera sodu octan (trójwodny), kwas octowy lodowaty, sodu chlorek, wodę do wstrzykiwań.
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 mg/5 ml
10 fiolek roztwór do wstrzykiwań/ infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1073/022

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji
brywaracetam
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

50 mg/5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Briviact 10 mg tabletki powlekane
Briviact 25 mg tabletki powlekane
Briviact 50 mg tabletki powlekane
Briviact 75 mg tabletki powlekane
Briviact 100 mg tabletki powlekane
brywaracetam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Briviact i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviact
3. Jak przyjmować lek Briviact
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Briviact
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Briviact i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Briviact
Lek Briviact zawiera substancję czynną – brywaracetam. Należy on do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi. Leki te są stosowane w leczeniu padaczki.

W jakim celu stosowany jest lek Briviact
- Lek Briviact stosowany jest u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.
- Lek ten jest stosowany w leczeniu padaczki z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia.
- Napady częściowe to napady, które dotyczą tylko jednej strony mózgu. Napady częściowe mogą rozszerzyć się na dalsze obszary po obu stronach mózgu, co nazywane jest „wtórnym uogólnieniem”.
- Lek ten jest stosowany, aby zmniejszyć u pacjenta liczbę napadów. Briviact podawany jest wraz z innymi lekami stosowanymi w leczeniu padaczki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviact

Kiedy nie przyjmować leku Briviact:
- jeśli pacjent ma uczulenie na brywaracetam, podobne związki chemiczne, takie jak lewetyracetam lub piracetam, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent ma co do tego wątpliwości, przed rozpoczęciem stosowania leku Briviact należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek po przyjęciu leku Briviact wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, powstały pęcherze i/lub owrzodzenia jamy ustnej.
  W związku z leczeniem lekiem Briviact zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona. W razie zauważenia któregokolwiek z objawów związanych z ciężkimi

reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4, stosowanie leku Briviact należy przerwać i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Briviact należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:
- u pacjenta występują myśli dotyczące samookaleczenia lub samobójstwa. U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lek Briviact, wystąpiły myśli dotyczące samookaleczenia lub myśli samobójcze. Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpią takie myśli, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- u pacjenta występują problemy dotyczące wątroby, wówczas lekarz może zdecydować o dostosowaniu dawki.

Dzieci
Leku Briviact nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Lek Briviact a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ może to wymagać dostosowania dawki leku Briviact:
- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji, lęków i innych zaburzeń.

Lek Briviact z alkoholem
- Nie zaleca się stosowania tego leku z alkoholem.
- Jeśli pacjent pije alkohol w trakcie przyjmowania leku Briviact, negatywne skutki działania alkoholu mogą się nasilić.

Ciąża i karmienie piersią
Kobiety w wieku rozrodczym powinny omówić z lekarzem kwestię stosowania antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku Briviact w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Briviact na ciążę i nienarodzone dziecko.
Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Briviact, ponieważ lek Briviact przechodzi do mleka matki.

Nie wolno przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia może doprowadzić do zwiększenia liczby napadów padaczkowych i zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
- W trakcie przyjmowania leku Briviact może wystąpić senność, zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.
- Wystąpienie tych działań jest bardziej prawdopodobne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki leku.
- Nie wolno prowadzić pojazdów, jeździć rowerem ani obsługiwać narzędzi lub maszyn do momentu upewnienia się, jak lek wpływa na pacjenta.

Lek Briviact zawiera laktozę i sód
Lek Briviact tabletki powlekane zawiera:

- laktozę (rodzaj cukru) - Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że nie toleruje on pewnych cukrów, przed przyjęciem tego leku należy poradzić się lekarza.
- sód - Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak przyjmować lek Briviact

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dla niektórych pacjentów, np. dzieci, bardziej odpowiednie mogą być inne postaci tego leku (na przykład jeżeli dziecko nie potrafi połknąć tabletki w całości); skonsultuj się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Briviact stosowany jest wraz z innymi lekami w leczeniu padaczki.

Jaką dawkę należy przyjąć

Lekarz ustali właściwą dla pacjenta dawkę dobową. Dawkę dobową należy przyjąć w dwóch równych dawkach podzielonych, mniej więcej co 12 godzin

Młodzież, dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osoby dorosłe
- Zalecana dawka wynosi od 25 mg do 100 mg dwa razy na dobę. Po rozpoczęciu leczenia lekarz może modyfikować dawkę w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg
- Zalecana dawka wynosi od 0,5 mg do 2 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Po rozpoczęciu leczenia lekarz może modyfikować dawkę w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg
- Zalecana dawka wynosi od 0,5 mg do 2,5 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Lekarz może następnie podjąć decyzję o dostosowaniu dawki, aby określić najlepszą dawkę dla dziecka.

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby
U osób z zaburzeniami czynności wątroby
- w przypadku młodzieży i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osób dorosłych maksymalna dawka wynosi 75 mg dwa razy na dobę;
- w przypadku młodzieży i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg maksymalna dawka wynosi 1,5 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę.
- w przypadku dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg maksymalna dawka wynosi 2 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę;

Jak przyjmować lek Briviact w tabletkach
- Tabletki należy połknąć w całości, popijając szklanką płynu.
- Lek ten może być stosowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Jak długo należy przyjmować lek Briviact
Lek Briviact jest przeznaczony do długotrwałego przyjmowania – należy stosować go do momentu, kiedy lekarz nie zdecyduje o zaprzestaniu przyjmowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Briviact
W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Briviact, należy zwrócić się do lekarza. Mogą wystąpić zawroty głowy i senność. Może wystąpić również którykolwiek z następujących objawów: nudności, uczucie wirowania, problemy z utrzymaniem równowagi, lęk, uczucie silnego zmęczenia,

drażliwość, agresja, bezsenność, depresja oraz myśli lub próby wyrządzenia sobie krzywdy czy popełnienia samobójstwa.

Pominięcie przyjęcia leku Briviact
W razie pominięcia dawki, należy jak najszybciej przyjąć opuszczoną dawkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku Briviact
- Dopóki lekarz nie zaleci inaczej, nie należy przerywać przyjmowania tego leku. Wynika to z faktu, że przerwanie leczenia mogłoby doprowadzić do zwiększenia liczby napadów padaczkowych.
- Jeśli lekarz podejmie decyzję o przerwaniu stosowania tego leku, dawka będzie zmniejszana stopniowo. Pozwoli to zapobiec nawrotowi napadów lub ich nasileniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często: może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób
- senność lub zawroty głowy.

Często: może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób
- grypa
- uczucie silnego zmęczenia
- drgawki, uczucie wirowania (zawroty głowy)
- nudności, zaparcie
- depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
- zakażenia nosa i gardła (jak np. przeziębienie), kaszel
- zmniejszenie apetytu

Niezbyt często: może wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób
- reakcje alergiczne;
- zaburzenia myślenia i/lub utrata kontaktu z rzeczywistością (zaburzenia psychotyczne), agresja, pobudzenie;
- myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie lub tego próby – w takich przypadkach należy natychmiast poinformować lekarza;
- spadek liczby białych krwinek (neutropenia) – potwierdzony w badaniu krwi.

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- rozległa wysypka z pęcherzami i łuszczenie się skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Często: może wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10
- niepokój i nadpobudliwość (nadmierna aktywność psychoruchowa).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Briviact

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Briviact
Substancją czynną leku jest brywaracetam.
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg lub 100 mg brywaracetamu.

Pozostałe składniki to:
Rdzeń
Kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, beta-cyklodekstryna (betadex), laktoza bezwodna, magnezu stearynian

Otoczka
- tabletki powlekane 10 mg: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol (3350), talk.
- tabletki powlekane 25 mg: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol (3350), talk, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172).
- tabletki powlekane 50 mg: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol (3350), talk, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).
- tabletki powlekane 75 mg: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol (3350), talk, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).
- tabletki powlekane 100 mg: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol (3350), talk, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Briviact i co zawiera opakowanie
Lek Briviact 10 mg to białe lub białawe, okrągłe, tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm z wytłoczonym napisem „u10" po jednej stronie.
Lek Briviact 25 mg to szare, owalne, tabletki powlekane o wymiarach 8,9 mm x 5,0 mm z wytłoczonym napisem „u25" po jednej stronie.
Lek Briviact 50 mg to żółte, owalne, tabletki powlekane o wymiarach 11,7 mm x 6,6 mm z wytłoczonym napisem „u50" po jednej stronie.
Lek Briviact 75 mg to fioletowe, owalne, tabletki powlekane o wymiarach 13,0 mm x 7,3 mm z wytłoczonym napisem „u75" po jednej stronie.
Lek Briviact 100 mg to zielonoszare, owalne, tabletki powlekane o wymiarach 14,5 mm x 8,1 mm z wytłoczonym napisem „u100" po jednej stronie.

Tabletki leku Briviact są pakowane w blistry umieszczone w tekturowych pudełkach zawierających 14, 56 tabletek powlekanych lub 14 x 1 lub 100 x 1 tabletka powlekana oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych.
Wszystkie opakowania dostępne są w blistrach PCV/PCTFE/aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia.
Wytwórca
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia
W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Medis, d.o.o.

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

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

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

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

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

Tel: + 386 1 589 69 00

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Briviact 10 mg/ml roztwór doustny
brywaracetam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Briviact i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviact
3. Jak przyjmować lek Briviact
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Briviact
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Briviact i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Briviact
Lek Briviact zawiera substancję czynną – brywaracetam. Należy on do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi. Leki te są stosowane w leczeniu padaczki.

W jakim celu stosowany jest lek Briviact
- Lek Briviact stosowany jest u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.
- Lek ten jest stosowany w leczeniu padaczki z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia.
- Napady częściowe to napady, które dotyczą tylko jednej strony mózgu. Napady częściowe mogą rozszerzyć się na dalsze obszary po obu stronach mózgu, co nazywane jest „wtórnym uogólnieniem”.
- Lek ten jest stosowany, aby zmniejszyć u pacjenta liczbę napadów. Briviact stosowany jest wraz z innymi lekami w leczeniu padaczki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviact

Kiedy nie przyjmować leku Briviact:
- jeśli pacjent ma uczulenie na brywaracetam, podobne związki chemiczne, takie jak lewetyracetam lub piracetam, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent ma co do tego wątpliwości, przed rozpoczęciem stosowania leku Briviact należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek po przyjęciu leku Briviact wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, powstały pęcherze i/lub owrzodzenia jamy ustnej.
  W związku z leczeniem lekiem Briviact zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona. W razie zauważenia któregokolwiek z objawów związanych z ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4, stosowanie leku Briviact należy przerwać i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Briviact należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:
- u pacjenta występują myśli dotyczące samookaleczenia lub samobójstwa. U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lek Briviact, wystąpiły myśli dotyczące samookaleczenia lub myśli samobójcze. Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpią takie myśli, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- u pacjenta występują problemy dotyczące wątroby, wówczas lekarz może zadecydować o dostosowaniu dawki.

Dzieci
Leku Briviact nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Lek Briviact a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ może to wymagać dostosowania dawki leku Briviact:
- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji, lęków i innych zaburzeń.

Lek Briviact z alkoholem
- Nie zaleca się stosowania tego leku z alkoholem.
- Jeśli pacjent pije alkohol w trakcie przyjmowania leku Briviact, negatywne skutki działania alkoholu mogą się nasilić.

Ciąża i karmienie piersią
Kobiety w wieku rozrodczym powinny omówić z lekarzem kwestię stosowania antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku Briviact w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Briviact na ciążę i nienarodzone dziecko.
Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Briviact, ponieważ lek Briviact przechodzi do mleka matki.

Nie wolno przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia może doprowadzić do zwiększenia liczby napadów padaczkowych i zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
- W trakcie przyjmowania leku Briviact może wystąpić senność, zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.
- Wystąpienie tych działań jest bardziej prawdopodobne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki leku.
- Nie wolno prowadzić pojazdów, jeździć rowerem ani obsługiwać narzędzi lub maszyn do momentu upewnienia się, jak lek wpływa na pacjenta.

Lek Briviact roztwór doustny zawiera metylu parahydroksybenzoesan, sód, sorbitol i glikol propylenowy
- Metylu parahydroksybenzoesan (E218), który może wywołać reakcję alergiczną (opóźnioną).
- Sód: Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdym mililitrze, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
- Sorbitol (E420) (rodzaj cukru): Lek zawiera 168 mg sorbitolu w każdym mililitrze. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję

niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.
- Glikol propylenowy (E1520): Lek zawiera maksymalnie 5,5 mg glikolu propylenowego w każdym mililitrze.

3. Jak przyjmować lek Briviact

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Briviact stosowany jest wraz z innymi lekami w leczeniu padaczki.

Jaką dawkę należy przyjąć

Lekarz ustali właściwą dla pacjenta dawkę dobową. Dawkę dobową należy przyjąć w dwóch równych dawkach podzielonych, mniej więcej co 12 godzin.

Młodzież, dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osoby dorosłe
- Zalecana dawka wynosi od 25 mg do 100 mg dwa razy na dobę. Po włączeniu leczenia lekarz może dokonać modyfikacji dawki w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie przykładowe dawki i strzykawki, których należy użyć. Lekarz obliczy odpowiednią dawkę dla pacjenta oraz poinformuje go, której strzykawki należy używać w zależności od masy ciała.

Dawki w ml do przyjmowania dwa razy na dobę oraz strzykawki, których należy użyć – młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osoby dorosłe:

Masa ciała	**Dawka w ml (co odpowiada 25 mg)**	**Dawka w ml (co odpowiada 50 mg)**	**Dawka w ml (co odpowiada 75 mg)**	**Dawka w ml (co odpowiada 100 mg)**
50 kg lub więcej	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
	Użyć strzykawki o pojemności 5 ml (niebieska podziałka)		**Użyć strzykawki o pojemności 10 ml (czarna podziałka)**	

Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg
- Zalecana dawka wynosi od 0,5 mg do 2 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Po włączeniu leczenia lekarz może dokonać modyfikacji dawki w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.
-

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie przykładowe dawki i strzykawki, których należy użyć. Lekarz obliczy odpowiednią dawkę dla pacjenta oraz poinformuje go, której strzykawki należy używać w zależności od masy ciała.

Dawki w ml do przyjmowania dwa razy na dobę oraz strzykawki, których należy użyć – młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg:

Masa ciała	Dawka w ml (co odpowiada 0,5 mg/kg mc. = 0,05 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 1 mg/kg mc. = 0,1 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 1,5 mg/kg mc. = 0,15 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 2 mg/kg mc. = 0,2 ml/kg mc.)
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*
	Użyć strzykawki o pojemności 5 ml (niebieska podziałka)		**W przypadku objętości pomiędzy 0,5 ml i 5 ml należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 5 ml (niebieska podziałka)** *** W przypadku objętości powyżej 5 ml i nie większej niż 10 ml należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 10 ml (czarna podziałka)**	

Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg

- Zalecana dawka wynosi od 0,5 mg do 2,5 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Lekarz może następnie podjąć decyzję o dostosowaniu dawki, aby określić najlepszą dawkę dla dziecka.

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie przykładowe dawki i strzykawki, których należy użyć. Lekarz obliczy odpowiednią dawkę dla pacjenta oraz poinformuje go, której strzykawki należy używać w zależności od masy ciała.

Dawki w ml do przyjmowania dwa razy na dobę oraz strzykawki, których należy użyć – dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg:

Masa ciała	Dawka w ml (co odpowiada 0,5 mg/kg mc. = 0,05 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 1,25 mg/kg mc. = 0,125 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 1,5 mg/kg mc. = 0,15 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 2 mg/kg mc. = 0,2 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 2,5 mg/kg mc. = 0,25 ml/kg mc.)
10 kg	0,5 ml	1,25 ml	1,5 ml	2 ml	2,5 ml
12 kg	0,6 ml	1,5 ml	1,8 ml	2,4 ml	3,0 ml
14 kg	0,7 ml	1,75 ml	2,1 ml	2,8 ml	3,5 ml
15 kg	0,75 ml	1,9 ml	2,25 ml	3 ml	3,75 ml
	Użyć strzykawki o pojemności 5 ml (niebieska podziałka)				

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby

- w przypadku młodzieży lub dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osób dorosłych maksymalna dawka wynosi 75 mg dwa razy na dobę;

- w przypadku młodzieży i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg maksymalna dawka wynosi 1,5 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę;
- w przypadku dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg maksymalna dawka wynosi 2 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę;

Jak przyjmować lek Briviact, roztwór doustny
- Briviact, roztwór należy przyjąć bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu wodą lub sokiem, bezpośrednio przed przyjęciem.
- Lek ten może być stosowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Instrukcja przygotowania leku do użycia dla pacjenta lub opiekuna:

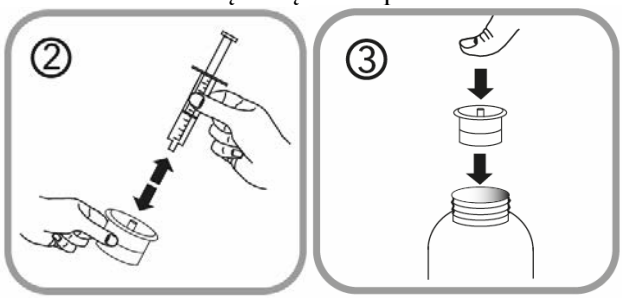
W pudełku będą znajdować się dwie strzykawki doustne. Lekarz wskaże, której strzykawki należy używać.
- W przypadku objętości od 0,5 ml do 5 ml, dla zapewnienia dokładnego dawkowania, należy używać strzykawki doustnej o pojemności 5 ml (niebieska podziałka) znajdującej się w opakowaniu tekturowym leku;
- W przypadku objętości od 5 ml do 10 ml, dla zapewnienia dokładnego dawkowania, należy używać strzykawki doustnej o pojemności 10 ml (czarna podziałka) znajdującej się w opakowaniu tekturowym leku.

Strzykawka doustna o pojemności 5 ml	Strzykawka doustna o pojemności 10 ml
Strzykawka doustna o pojemności 5 ml ma dwie nakładające się na siebie niebieskie podziałki co 0,25 ml i co 0,1 ml.	Strzykawka doustna o pojemności 10 ml ma czarne podziałki co 0,25 ml.

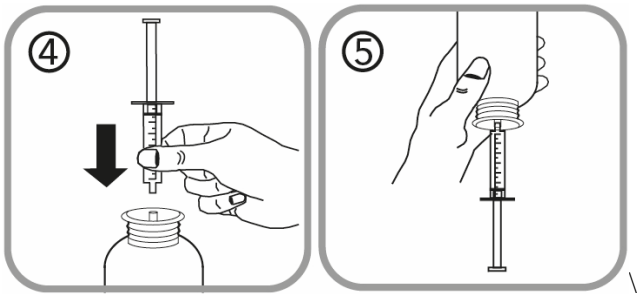
- Otworzyć butelkę: nacisnąć zakrętkę i przekręcić w stronę przeciwną do ruchu wskazówek zegara (rysynek 1)



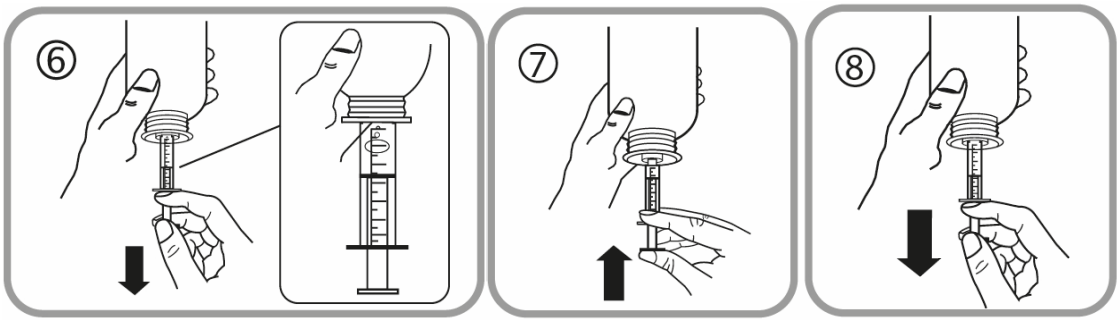
Przed pierwszym użyciem leku Briviact należy wykonać następujące czynności:
- Oddzielić łącznik od strzykawki doustnej (rysunek 2).
- Wcisnąć łącznik w szyjkę butelki (rysunek 3). Upewnić się, że jest dobrze zamocowany. Nie ma konieczności usunięcia łącznika po zastosowaniu.



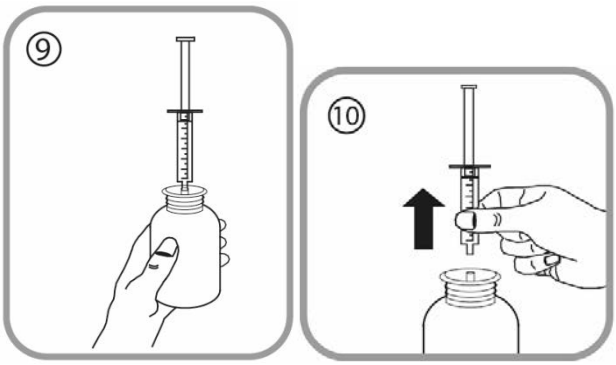
Podczas każdego stosowania leku Briviact należy wykonać następujące czynności:
- Wcisnąć strzykawkę doustną w otwór łącznika (rysunek 4).
- Odwrócić butelkę do góry dnem (rysunek 5).



- Jedną ręką przytrzymać odwróconą do góry dnem butelkę, drugą rękę użyć do napełnienia strzykawki doustnej.
- Pociągając tłoczek w dół, nabrać do strzykawki doustnej niewielką ilość roztworu (rysunek 6),
- Następnie wciskając tłoczek, usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki (rysunek 7).
- Pociągnąć tłoczek w dół do miejsca na podziałce strzykawki odpowiadającego zaleconej przez lekarza dawce w mililitrach (ml) (rysunek 8). Po podaniu pierwszej dawki tłoczek może się ponownie unieść w korpusie strzykawki. Dlatego zanim odłączymy strzykawkę doustną od butelki, należy upewnić się, że tłoczek znajduje się w odpowiedniej pozycji.

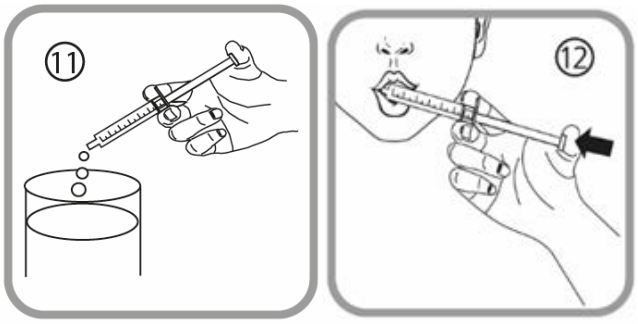


- Odwrócić butelkę (rysunek 9).
- Wyjąć strzykawkę doustną z łącznika (rysunek 10).

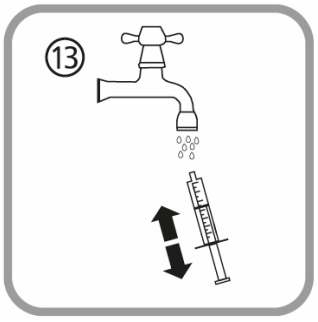


Lek można zażyć na dwa sposoby:

- popychając tłok do końca strzykawki doustnej (rysunek 11) wycisnąć zawartość strzykawki do wody (lub soku), po czym wypić całą wodę (należy dodać taką ilość wody, aby ją z łatwością wypić) **lub**
- wypić roztwór bezpośrednio ze strzykawki doustnej bez wody – wypić całą zawartość strzykawki (rysunek 12).



- Zamknąć butelkę plastikową zakrętką (nie ma potrzeby wyjmowania łącznika).
- Aby wyczyścić strzykawkę doustną, należy ją wypłukać wyłącznie czystą zimną wodą, poruszając tłoczek kilka razy w górę i w dół, aby nabrać i usunąć wodę, nie oddzielając dwóch elementów strzykawki (rysunek 13).



- Przechowywać butelkę, strzykawkę doustną i ulotkę w pudełku.

Jak długo należy przyjmować lek Briviact
Lek Briviact jest przeznaczony do długotrwałego przyjmowania – należy stosować go do momentu, kiedy lekarz nie zdecyduje o zaprzestaniu przyjmowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Briviact
W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Briviact, należy zwrócić się do lekarza. Mogą wystąpić zawroty głowy i senność. Może wystąpić również którykolwiek z następujących objawów: nudności, uczucie wirowania, problemy z utrzymaniem równowagi, lęk, uczucie silnego zmęczenia, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja oraz myśli lub próby wyrządzenia sobie krzywdy czy popełnienia samobójstwa.

Pominięcie przyjęcia leku Briviact
- W razie pominięcia dawki, należy jak najszybciej przyjąć opuszczoną dawkę.
- Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku Briviact
- Dopóki lekarz nie zaleci inaczej, nie należy przerywać przyjmowania tego leku. Wynika to z faktu, że przerwanie leczenia mogłoby doprowadzić do zwiększenia liczby napadów.
- Jeśli lekarz podejmie decyzję o przerwaniu stosowania tego leku, dawka będzie zmniejszana stopniowo. Pozwoli to zapobiec nawrotowi napadów lub ich nasileniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często: może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób
- senność lub zawroty głowy.

Często: może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób
- grypa
- uczucie silnego zmęczenia
- drgawki, uczucie wirowania (zawroty głowy)
- nudności, zaparcie
- depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
- zakażenia nosa i gardła (np. przeziębienie), kaszel
- zmniejszenie apetytu

Niezbyt często: może wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób
- reakcje alergiczne;
- zaburzenia myślenia i/lub utrata kontaktu z rzeczywistością (zaburzenia psychotyczne), agresywność, pobudzenie;
- myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie lub tego próby – w takim przypadku należy natychmiast poinformować lekarza;
- spadek liczby białych krwinek (neutropenia) – potwierdzony w badaniu krwi.

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- rozległa wysypka z pęcherzami i łuszczenie się skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Często: może wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10
- niepokój i nadpobudliwość (nadmierna aktywność psychoruchowa).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Briviact

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po „Termin ważności". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.
- Zużyć w ciągu 8 miesięcy od pierwszego otwarcia butelki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Briviact

Substancją czynną leku jest brywaracetam.
Każdy mililitr (ml) zawiera 10 miligramów (mg) brywaracetamu.

Pozostałe składniki to: cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny, metylu parahydroksybenzoesan (E218), karmeloza sodowa, sukraloza, sorbitol płynny (E420), glicerol (E422), aromat malinowy (glikol propylenowy [E1520] 90%-98%), woda oczyszczona.

Jak wygląda lek Briviact i co zawiera opakowanie
Lek Briviact 10 mg/ml to lekko lepki roztwór, przejrzysty, bezbarwny do żółtawego.

Butelka szklana zawierająca 300 ml leku Briviact jest umieszczona w tekturowym pudełku, zawierającym polipropylenową/polietylenową strzykawkę doustną o pojemności 10 ml (czarne podziałki), polipropylenową/polietylenową strzykawkę doustną o pojemności 5 ml (niebieskie podziałki) oraz polietylenowe łączniki do strzykawki.

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

Wytwórca
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia
W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji
brywaracetam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Briviact i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviact
3. Jak przyjmować lek Briviact
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Briviact
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Briviact i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Briviact
Lek Briviact zawiera substancję czynną – brywaracetam. Należy on do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi. Leki te są stosowane w leczeniu padaczki.

W jakim celu stosowany jest lek Briviact
- Lek Briviact stosowany jest u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.
- Lek ten jest stosowany w leczeniu padaczki z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia.
- Napady częściowe to napady, które dotyczą tylko jednej strony mózgu. Napady częściowe mogą rozszerzyć się na dalsze obszary po obu stronach mózgu, co nazywane jest „wtórnym uogólnieniem”.
- Lek ten jest stosowany, aby zmniejszyć u pacjenta liczbę napadów. Briviact stosowany jest wraz z innymi lekami w leczeniu padaczki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviact

Kiedy nie stosować leku Briviact:
- jeśli pacjent ma uczulenie na brywaracetam, inne związki chemiczne, takie jak lewetyracetam lub piracetam, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent ma co do tego wątpliwości, przed rozpoczęciem stosowania leku Briviact należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek po przyjęciu leku Briviact wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, powstały pęcherze i/lub owrzodzenia jamy ustnej.
  W związku z leczeniem lekiem Briviact zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona. W razie zauważenia któregokolwiek z objawów związanych z ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4, stosowanie leku Briviact należy przerwać i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Briviact należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:
- u pacjenta występują myśli dotyczące samookaleczenia lub samobójstwa. U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lek Briviact, wystąpiły myśli dotyczące samookaleczenia lub myśli samobójcze. Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpią takie myśli, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- u pacjenta występują problemy dotyczące wątroby, wówczas lekarz może zdecydować o dostosowaniu dawki.

Dzieci
Leku Briviact nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Lek Briviact a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ może to wymagać dostosowania dawki leku Briviact:
- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji, lęków i innych zaburzeń.

Lek Briviact z alkoholem
- Nie zaleca się stosowania tego leku z alkoholem.
- Jeśli pacjent pije alkohol w trakcie przyjmowania leku Briviact, negatywne skutki działania alkoholu mogą się nasilić.

Ciąża i karmienie piersią
Kobiety w wieku rozrodczym powinny omówić z lekarzem kwestię stosowania antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku Briviact w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Briviact na ciążę i nienarodzone dziecko.
Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Briviact, ponieważ lek Briviact przechodzi do mleka matki.

Nie wolno przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia może doprowadzić do zwiększenia liczby napadów padaczkowych i zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
- W trakcie stosowania leku Briviact może wystąpić senność, zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.
- Wystąpienie tych działań jest bardziej prawdopodobne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki leku.
- Nie wolno prowadzić pojazdów, jeździć rowerem ani obsługiwać narzędzi lub maszyn do momentu upewnienia się, jak lek wpływa na pacjenta.

Lek Briviact zawiera sód
Lek zawiera 19,1 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 1% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak przyjmować lek Briviact

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Briviact stosowany jest wraz z innymi lekami w leczeniu padaczki.

- Rozpoczynając stosowanie leku Briviact pacjent będzie przyjmował lek doustnie (w postaci tabletek lub roztworu doustnego) lub w postaci wstrzyknięcia lub infuzji.
- Briviact roztwór do wstrzykiwań/ infuzji jest przeznaczony do stosowania przez krótki okres, kiedy pacjent nie może przyjmować leku Briviact doustnie.
- Można zmienić sposób przyjmowania leku Briviact z doustnego na przyjmowanie w postaci roztworu do wstrzykiwań/ infuzji i odwrotnie.

Jaką dawkę należy przyjąć

Lekarz ustali odpowiednią dla pacjenta dawkę dobową. Dawkę dobową należy przyjąć w dwóch równych dawkach podzielonych, rano i wieczorem, mniej więcej co 12 godzin.

Młodzież, dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osoby dorosłe
- Zalecana dawka wynosi od 25 mg do 100 mg dwa razy na dobę. Po rozpoczęciu leczenia lekarz może modyfikować dawkę w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg
- Lekarz może przepisać lek do podania dożylnego wyłącznie na kilka dni, jeżeli dziecko nie może przyjmować leku doustnie.
- Zalecana dawka wynosi od 0,5 mg do 2 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Po rozpoczęcia lekarz może modyfikować dawkę w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg
- Lekarz może przepisać lek do podania dożylnego wyłącznie na kilka dni, jeżeli dziecko nie może przyjmować leku doustnie.
- Zalecana dawka wynosi od 0,5 mg do 2,5 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Lekarz może następnie podjąć decyzję o dostosowaniu dawki, aby określić najlepszą dawkę dla dziecka.

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby
U osób z zaburzeniami czynności wątroby:
- w przypadku młodzieży, dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osób dorosłych maksymalna dawka dobowa wynosi 75 mg dwa razy na dobę;
- w przypadku młodzieży i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg maksymalna dawka wynosi 1,5 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę;
- w przypadku dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg maksymalna dawka wynosi 2 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę;

Jak jest podawany lek Briviact
Lek Briviact jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę jako roztwór do wstrzykiwań lub w infuzja dożylna. Lek jest podawany w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub w ponad 15 minutowej infuzji (kroplówce).

Jak długo należy przyjmować lek Briviact
- Lekarz zaleci, jak długo ma być podawany lek w postaci wstrzyknięć lub infuzji.
- W przypadku leczenia długotrwałego – lekarz zaleci stosowanie leku Briviact w postaci tabletek lub roztworu doustnego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Briviact

W razie podejrzenia otrzymania większej niż zalecana dawki leku Briviact, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Przerwanie przyjmowania leku Briviact
- Dopóki lekarz nie zaleci inaczej, nie należy przerywać przyjmowania tego leku. Wynika to z faktu, że przerwanie leczenia mogłoby doprowadzić do zwiększenia liczby napadów.
- Jeśli lekarz podejmie decyzję o przerwaniu stosowania tego leku, dawka będzie zmniejszana stopniowo. Pozwoli to zapobiec nawrotowi napadów lub ich nasileniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często: może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób
- senność lub zawroty głowy.

Często: może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób
- grypa
- uczucie silnego zmęczenia
- drgawki, uczucie wirowania (zawroty głowy)
- nudności, zaparcie
- ból lub dyskomfort w miejscu podania wstrzyknięcia lub infuzji
- depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
- zakażenia nosa i gardła (np. przeziębienie), kaszel
- zmniejszenie apetytu
-

Niezbyt często: może wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób
- reakcje alergiczne;
- zaburzenia myślenia i/lub utrata kontaktu z rzeczywistością (zaburzenia psychotyczne), agresywność, pobudzenie;
- myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie lub tego próby – w takim przypadku należy natychmiast poinformować lekarza;
- spadek liczby białych krwinek (neutropenia) – potwierdzony w badaniu krwi

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- rozległa wysypka z pęcherzami i łuszczenie się skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Często: może wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10
- niepokój i nadpobudliwość (nadmierna aktywność psychoruchowa)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Briviact

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Lek Briviact może być rozcieńczony przed podaniem przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek powinien być podany bezpośrednio po rozcieńczeniu.
- Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.
- Każda fiolka leku Briviact roztwór do wstrzykiwań, może być użyta tylko raz (do jednorazowego użytku). Należy pozbyć się niezużytego roztworu.
- Należy stosować wyłącznie roztwór przejrzysty, bez widocznych cząsteczek i przebarwień.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Briviact
Substancją czynną leku jest brywaracetam.
- Każdy ml zawiera 10 mg brywaracetamu
- Każda fiolka 5 ml zawiera 50 mg brywaracetamu

Pozostałe składniki to: sodu octan (trójwodny), kwas octowy lodowaty, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Briviact i co zawiera opakowanie
Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji to przejrzysty, bezbarwny, sterylny roztwór.
Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji, fiolka 5 ml, jest pakowany w pudełka tekturowe po 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia.
Wytwórca
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia
W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland

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

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

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

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

Nederland

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Briviact roztwór do wstrzykiwań/ infuzji może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub w infuzji:
- Wstrzyknięcie dożylne (bolus): brywaracetam może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym, bez rozcieńczania.
- Wlew dożylny: brywaracetam można podawać w 15-minutowej infuzji dożylnej po rozcieńczeniu zgodnym rozcieńczalnikiem.

Lek Briviact można rozcieńczyć następującymi roztworami: sodu chlorkiem 9 mg/ml (0,9%), glukozą 50 mg/ml (5%) lub płynem Ringera z mleczanami.

Każda fiolka leku Briviact, roztwór do wstrzykiwań/ infuzji może być zastosowana tylko raz (podanie jednorazowe). Należy pozbyć się pozostałości nieużytego roztworu (patrz punkt 3).