

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg brivaracetama.

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg brivaracetama.

Briviact 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 88 mg laktoze.

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 94 mg laktoze.

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 50 mg sadrži 189 mg laktoze.

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 75 mg sadrži 283 mg laktoze.

Briviact 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 377 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tablete)

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

Bijele do bjelkaste, okrugle, filmom obložene tablete promjera 6,5 mm, s utisnutom oznakom 'u10' na jednoj strani.

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

Sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 8,9 mm x 5,0 mm, s utisnutom oznakom 'u25' na jednoj strani.

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 11,7 mm x 6,6 mm, s utisnutom oznakom 'u50' na jednoj strani.

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

Ljubičaste, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 13,0 mm x 7,3 mm, s utisnutom oznakom 'u75' na jednoj strani.

Briviact 100 mg filmom obložene tablete

Zeleno-sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 14,5 mm x 8,1 mm, s utisnutom oznakom 'u100' na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Briviact je indiciran kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih bolesnika i adolescenata od navršениh 16 godina koji boluju od epilepsije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 50 mg/dan ili 100 mg/dan, ovisno o liječnikovoj ocjeni potrebnog smanjenja napadaja u odnosu na moguće nuspojave. Doza se primjenjuje podijeljena na dvije jednake doze, od kojih se jedna uzima ujutro, a druga navečer. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati unutar raspona od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Propuštene doze

Ako su bolesnici propustili uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da uzmu samo jednu dozu čim se sjetе, a zatim uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu, ujutro ili navečer. Na taj će se način možda izbjeći pad plazmatske koncentracije brivaracetama ispod granice djelotvornosti i spriječiti nastup napadaja.

Prekid liječenja

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti, preporučuje se postupno smanjivanje doze za 50 mg/dan svaki tjedan. Nakon tjedan dana liječenja dozom od 50 mg/dan, preporučuje se završni tjedan liječenja dozom od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Kliničko iskustvo s bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena brivaracetama u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi.

Oštećenje jetre

Izloženost brivaracetamu bila je povećana u bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću. Treba razmotriti početnu dozu od 50 mg/dan. Preporučuje se maksimalna dnevna doza od 150 mg, podijeljena na 2 doze, za sve stupnjeve oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost brivaracetama u djece mlađe od 16 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Filmom obložene tablete brivaracetama moraju se uzeti peroralno i progutati cijele s tekućinom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima, uključujući brivaracetam, u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika također je ukazala na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz brivaracetam.

Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave bilo kakvi znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

Oštećenje jetre

Ograničeni su klinički podaci o primjeni brivaracetama u bolesnika s otprije postojećim oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Nepodnošenje laktoze

Filmom obložene tablete brivaracetama sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Formalna ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobno liječenje levetiracetamom

U kliničkim ispitivanjima nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam, iako je njihov broj bio ograničen. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću (vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

U ispitivanju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija između brivaracetama primijenjenog u jednokratnoj dozi od 200 mg i kontinuirane infuzije etanola u dozi od 0,6 g/l u zdravih ispitanika nije primijećena nikakva farmakokinetička interakcija, ali je brivaracetam približno udvostručio učinak alkohola na psihomotoričku funkciju, pažnju i pamćenje. Ne preporučuje se uzimanje brivaracetama s alkoholom.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku brivaracetama

In vitro podaci ukazuju na to da brivaracetam ima nizak interakcijski potencijal. Glavni put biotransformacije brivaracetama je hidroliza neovisna o CYP enzimima. Drugi put biotransformacije uključuje hidroksilaciju posredstvom enzima CYP2C19 (vidjeti dio 5.2).

Plazmatske koncentracije brivaracetama mogu se povećati pri njegovoj istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C19 (npr. flukonazolom, fluvoksaminom), ali se rizik od klinički značajnih interakcija posredovanih enzimom CYP2C19 smatra niskim.

Rifampicin

U zdravih je ispitanika istodobna primjena sa snažnim enzimskim induktorom rifampicinom (600 mg/dan tijekom 5 dana) smanjila površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije brivaracetama (engl. *area under the curve*, AUC) za 45%. Liječnici koji propisuju lijek trebali bi razmotriti prilagodbu doze brivaracetama u bolesnika koji započinju ili završavaju liječenje rifampicinom.

Antiepileptici koji su snažni enzimski induktori

Plazmatske koncentracije brivaracetama smanjuju se pri njegovoj istodobnoj primjeni s antiepilepticima koji su snažni enzimski induktori (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), ali nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti tablicu 1).

Drugi enzimski induktori

Drugi snažni enzimski induktori (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*]) također mogu smanjiti sistemsku izloženost brivaracetamu. Stoga uvođenje ili prekid liječenja gospinom travom treba provoditi uz oprez.

Učinci brivaracetama na druge lijekove

Brivaracetam u dozi od 50 ili 150 mg/dan nije utjecao na AUC midazolama (koji se metabolizira putem enzima CYP3A4). Rizik od klinički značajnih interakcija s enzimom CYP3A4 smatra se niskim.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da brivaracetam ostvaruje neznatnu ili nikakvu inhibiciju izooblika enzima CYP450 osim za enzim CYP2C19. Brivaracetam može povisiti plazmatsku koncentraciju lijekova metaboliziranih enzimom CYP2C19 (npr. lanzoprazola, omeprazola, diazepam). Kada se ispitivao *in vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A1/2, ali je inducirao CYP3A4 i CYP2B6. Nije utvrđena indukcija enzima CYP3A4 *in vivo* (vidjeti prethodno navedene informacije za midazolam). Indukcija enzima CYP2B6 nije se ispitala *in vivo* i brivaracetam može smanjiti plazmatske koncentracije lijekova metaboliziranih enzimom CYP2B6 (npr. efavirenza). Ispitivanja interakcija *in vitro* provedena radi utvrđivanja potencijalnih inhibitornih učinaka na prijenosnike zaključila su da nema klinički značajnih učinaka, osim za OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibira OAT3 s polovicom maksimalne inhibitorne koncentracije 42 puta većom od C_{max} pri najvećoj kliničkoj dozi. Brivaracetam u dozi od 200 mg/dan može povisiti plazmatsku koncentraciju lijekova koje prenosi OAT3.

Antiepileptici

Moguće interakcije između brivaracetama (50 mg/dan do 200 mg/dan) i drugih antiepileptika ocjenjivale su se u analizi objedinjenih podataka o plazmatskim koncentracijama lijekova iz svih ispitivanja faze 2/3, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi placebo kontroliranih ispitivanja faze 2/3 te u posebnim ispitivanjima interakcija između lijekova (za sljedeće antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fenitoin i topiramata). Učinci interakcija na plazmatsku koncentraciju sažeto su prikazani u tablici 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “C_{max}”).

Tablica 1: Farmakokinetičke interakcije između brivaracetama i drugih antiepileptika

Istodobno primijenjen antiepileptik	Utjecaj antiepileptika na plazmatsku koncentraciju brivaracetama	Utjecaj brivaracetama na plazmatsku koncentraciju antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Karbamazepin – nema Karbamazepin-epoksid ↑ (Vidjeti u nastavku) Nije potrebno prilagođavati dozu.
Klobazam	Nema dostupnih podataka	Nema
Klonazepam	Nema dostupnih podataka	Nema
Lakozamid	Nema dostupnih podataka	Nema
Lamotrigin	Nema	Nema
Levetiracetam	Nema	Nema
Okskarbazepin	Nema	Nema (monohidroksi derivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema
Fenitoin	AUC 21 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nema dostupnih podataka	Nema
Topiramata	Nema	Nema
Valproatna kiselina	Nema	Nema
Zonisamid	Nema dostupnih podataka	Nema

^a Temeljeno na ispitivanju koje uključuje primjenu supratherapijske doze od 400 mg/dan brivaracetama.

Karbamazepin

Brivaracetam je umjereno reverzibilan inhibitor epoksid hidrolaze koji povećava koncentraciju karbamazepin epoksida, aktivnog metabolita karbamazepina. U kontroliranim se ispitivanjima plazmatska koncentracija karbamazepin epoksida povećala za srednju vrijednost od 37%, 62% i 98% uz primjenu brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, uz malu varijabilnost. Nisu primijećeni nikakvi sigurnosni rizici. Nije primijećen aditivan učinak brivaracetama i valproata na AUC karbamazepin epoksida.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena brivaracetama (100 mg/dan) s oralnim kontraceptivom koji sadrži etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) nije utjecala na farmakokinetiku nijedne od tih dviju djelatnih tvari. Kada se brivaracetam u dozi od 400 mg/dan (doza dvostruko veća od preporučene maksimalne dnevne doze) primjenjivao istodobno s oralnim kontraceptivom koji je sadržavao etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg), primijećeno je smanjenje AUC-a estrogena za 27% i AUC-a progestagena za 23%, ali to nije utjecalo na supresiju ovulacije. Načelno nije bilo promjene u profilima koncentracije kroz vrijeme za endogene biljege estradiol, progesteron, luteinizirajući hormon (LH) folikulostimulirajući hormon (FSH) i globulin koji vezuje spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječnici moraju razgovarati sa ženama reproduktivne dobi koje uzimaju brivaracetam o planiranju obitelji i kontracepciji (vidjeti odlomak 'Trudnoća').

Ako žena odluči zatrudnjeti, potrebno je pažljivo ponovno ocijeniti prikladnost liječenja brivaracetamom.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

Pokazalo se da je u djece žena s epilepsijom liječenih bilo kojim antiepileptikom prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% zabilježena u općoj populaciji. U liječenoj je populaciji primijećen povećan broj malformacija kod primjene politerapije, ali nije razjašnjeno u kojoj je mjeri to posljedica liječenja i/ili podležće bolesti. Prekid liječenja antiepilepticima može dovesti do egzacerbacije bolesti, što može biti štetno i za majku i za plod.

Rizik povezan s brivaracetamom

Postoji ograničena količina podataka o primjeni brivaracetama u trudnica. Nema podataka o prijenosu kroz posteljicu u ljude, ali pokazalo se da brivaracetam prolazi kroz posteljicu u štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama nisu utvrdila teratogeni potencijal brivaracetama (vidjeti dio 5.3).

U kliničkim se ispitivanjima brivaracetam primjenjivao kao dodatna terapija; kada se primjenjivao s karbamazepinom, inducirao je o dozi ovisno povećanje koncentracije aktivnog metabolita, karbamazepin-epoksida (vidjeti dio 4.5). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost ovog učinka u trudnoći.

Kao mjera opreza, brivaracetam se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije klinički neophodno (tj. ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se brivaracetam u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se brivaracetam izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Uzimajući u obzir korist lijeka za majku, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje brivaracetamom. U slučaju istodobne primjene brivaracetama i karbamazepina, može se povećati količina karbamazepin-epoksida koja se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju brivaracetama na plodnost ljudi. Brivaracetam nije utjecao na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brivaracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih razlika u individualnoj osjetljivosti, u nekih se bolesnika mogu javiti somnolencija, omaglica i drugi simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (SZS). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade s potencijalno opasnim strojevima dok ne vide kako brivaracetam utječe na njihovu sposobnost izvođenja takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U svim kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima provedenima u bolesnika s epilepsijom, brivaracetam je primalo 2388 ispitanika; 1740 njih liječeno je ≥ 6 mjeseci, 1363 ≥ 12 mjeseci, 923 ≥ 24 mjeseca, a njih 569 ≥ 60 mjeseci (5 godina).

Najčešće prijavljene nuspojave ($> 10\%$) kod liječenja brivaracetamom bile su somnolencija (14,3%) i omaglica (11,0%). Obično su bile blage do umjerene težine. Prijavljena incidencija somnolencije i umora (8,2%) rasla je s povećanjem doze. Vrste nuspojava prijavljenih tijekom prvih 7 dana liječenja bile su slične onima prijavljenima tijekom cijeloga razdoblja liječenja.

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 3,5%, 3,4% i 4,0% u bolesnika randomiziranih za primanje brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan te 1,7% u bolesnika randomiziranih za primanje placeba. Nuspojave koje su najčešće uzrokovale prekid liječenja brivaracetamom bile su omaglica (0,8%) i konvulzija (0,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave identificirane na temelju pregleda cjelovite baze podataka o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja brivaracetama navedene su u tablici u nastavku prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave u kliničkim ispitivanjima
Infekcije i infestacije	često	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, tjeskoba, nesаница, razdražljivost
	manje često	suicidalne ideje, psihotični poremećaj, agresivnost, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, somnolencija
	često	konvulzija, vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	često	infekcije gornjih dišnih putova, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje, konstipacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija je prijavljena u 0,5% (6/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0% (0/459) bolesnika koji su primali placebo. Četiri od tih ispitanika imala su smanjen broj neutrofila već na početku ispitivanja, koji se zatim dodatno smanjio nakon početka liječenja brivaracetamom. Nijedan od tih 6 slučajeva neutropenije nije bio težak, nije zahtijevao specifično liječenje i nije doveo do prekida liječenja brivaracetamom, te nijedan od njih nije imao pridružene infekcije.

Suicidalne ideje prijavljene su u 0,3% (3/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0,7% (3/459) bolesnika koji su primali placebo. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima brivaracetama provedenima u bolesnika s epilepsijom, nisu zabilježeni slučajevi izvršenih samoubojstava ni pokušaja samoubojstva, ali je oboje prijavljeno u otvorenim nastavcima ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Otvoreni nastavci ispitivanja

Među bolesnicima koji su praćeni u otvorenim nastavcima ispitivanja tijekom razdoblja do 8 godina, sigurnosni profil bio je sličan onom primijećenom u kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci iz otvorenih ispitivanja o sigurnosti primjene u djece u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina. Ukupno je 152 djece (u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina) primalo brivaracetam u farmakokinetičkom ispitivanju i njegovu nastavnom ispitivanju. Prema dostupnim ograničenim podacima, najčešće prijavljene nuspojave koje su se javljale tijekom liječenja i koje je ispitiivač smatrao povezanim s primjenom lijeka bile su somnolencija (10%), smanjen tek (8%), umor (5%) i smanjenje tjelesne težine (5%). Čini se da sigurnosni profil odgovara poznatom sigurnosnom profilu primijećenom u odraslih. Nema dostupnih podataka o neurološkom razvoju. Trenutno nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u novorođenčadi.

Starije osobe

Od 130 starijih ispitanika uključenih u program razvoja brivaracetama faze 2/3 (44 bolesnika s epilepsijom), njih 100 bilo je u dobi od 65 do 74 godine, a njih 30 u dobi od 75 do 84 godine. Čini se da je sigurnosni profil u starijih bolesnika sličan onom primijećenom u mlađih odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranje brivaracetamom u ljudi je ograničeno. U zdravog ispitanika koji je uzeo jednokratnu dozu brivaracetama od 1400 mg prijavljene su somnolencija i omaglica.

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog protulijeka za predoziranje brivaracetamom. Liječenje predoziranja treba uključivati opće potporne mjere. Budući da se manje od 10% brivaracetama izluči putem urina, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pospješiti klirens brivaracetama (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX23

Mehanizam djelovanja

Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A, SV2A*), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na presinaptičkoj razini u neuronima i endokrinim stanicama. Iako točnu ulogu tog proteina tek treba razjasniti, pokazalo se da

on modulira egzocitozu neuroprijenosnika. Vjeruje se da je vezivanje za SV2A primarni mehanizam kojim brivaracetam ostvaruje svoje antikonvulzivno djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost brivaracetama kao dodatne terapije za parcijalne napadaje utvrđena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja s primjenom fiksne doze, provedena u ispitanika u dobi od 16 ili više godina. Dnevna doza brivaracetama u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 5 do 200 mg/dan. Sva su ispitivanja uključivala 8-tjedno početno razdoblje, nakon kojega je uslijedilo 12-tjedno razdoblje liječenja bez povećavanja doze. Ispitivani je lijek primalo 1558 bolesnika, od kojih je njih 1099 uzimalo brivaracetam. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje zahtijevali su da bolesnici imaju nekontrolirane parcijalne napadaje unatoč liječenju jednim ili dvama antiepilepticima istodobno. Bolesnici su morali imati najmanje 8 parcijalnih napadaja tijekom početnog razdoblja. Primarne mjere ishoda u ispitivanjima faze 3 bile su postotno smanjenje učestalosti parcijalnih napadaja u odnosu na placebo i stopa bolesnika s odgovorom od 50%, određenim na temelju smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja za 50% u odnosu na početak ispitivanja.

Najčešći antiepileptici koje su bolesnici uzimali u trenutku uključivanja u ispitivanje bili su karbamazepin (40,6%), lamotrigin (25,2%), valproat (20,5%), okskarbazepin (16,0%), topiramet (13,5%), fenitoin (10,2%) i levetiracetam (9,8%). Medijan početne učestalosti napadaja u sva 3 ispitivanja iznosio je 9 napadaja u 28 dana. Srednja vrijednost trajanja epilepsije u bolesnika iznosila je približno 23 godine.

Ishodi djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 2. Sveukupno se brivaracetam pokazao djelotvornim kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja u bolesnika u dobi od 16 ili više godina u dozama od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti s obzirom na učestalost parcijalnih napadaja tijekom 28 dana

Ispitivanje	Placebo	Brivaracetam *Statistički značajno (p-vrijednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Ispitivanje br. 1253⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	22,0* (p=0,0040)	~	~
Ispitivanje br. 1252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	9,2 (p=0,0274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,0097)	~
Ispitivanje br. 1358				
	n=259		n=252	n=249
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	21,6	~	38,9 (p<0,001)	37,8 (p<0,001)
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

~ Doza na kojoj nije provedeno ispitivanje

* Statistički značajno

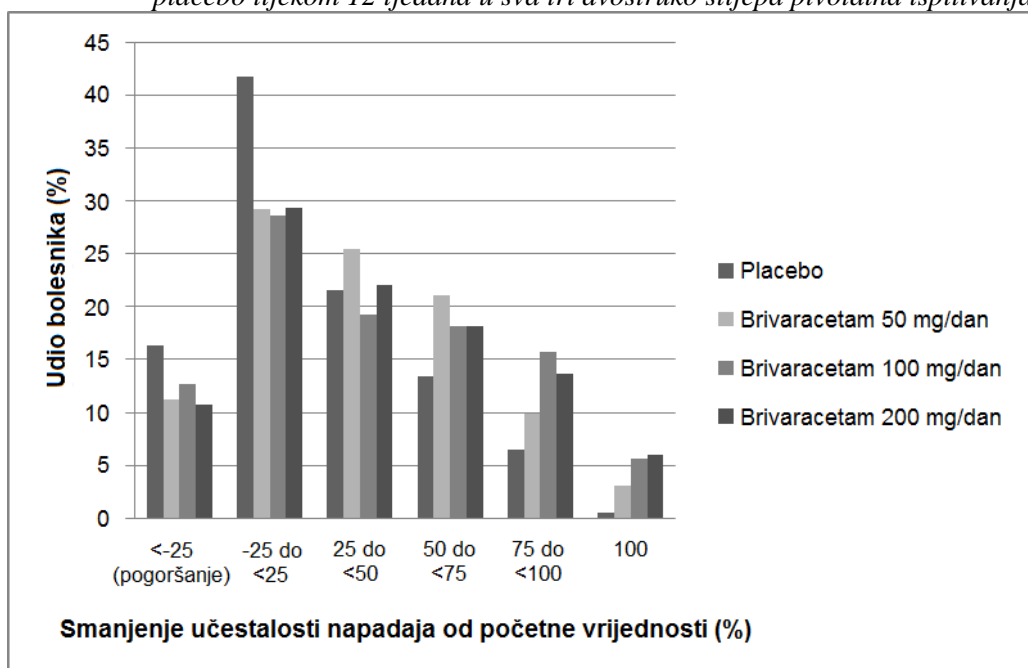
⁽¹⁾ Približno 20% bolesnika istodobno se liječilo levetiracetamom

⁽²⁾ Primarni ishod za ispitivanje br. 1252 nije postigao statističku značajnost prema sekvencijalnom testu. Doza od 100 mg/dan je bila nominalno značajna.

U kliničkim je ispitivanjima smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo bilo veće uz dozu od 100 mg/dan nego uz dozu od 50 mg/dan. Osim o dozi ovisnih povećanja incidencije somnolencije i umora, doze brivaracetama od 50 mg/dan i 100 mg/dan imale su sličan sigurnosni profil, uključujući nuspojave povezane sa SŽS-om i one kod dugoročne primjene.

Slika 1 prikazuje postotak bolesnika (osim onih istodobno liječenih levetiracetamom) prema kategoriji smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja tijekom 28 dana u odnosu na početnu vrijednost u sva 3 ispitivanja. Bolesnici s povećanjem učestalosti parcijalnih napadaja za više od 25% prikazani su slijeva i označeni izrazom “pogoršanje”. Bolesnici koji su ostvarili poboljšanje u vidu smanjenja početne učestalosti parcijalnih napadaja prikazani su u 4 kategorije posve zdesna. Postotak bolesnika u kojih se učestalost parcijalnih napadaja smanjila za najmanje 50% iznosio je 20,3% uz placebo, 34,2% uz dozu od 50 mg/dan, 39,5% uz dozu od 100 mg/dan i 37,8% uz dozu od 200 mg/dan.

Slika 1: Udio bolesnika prema kategoriji odgovora s obzirom na napadaje uz brivaracetam i placebo tijekom 12 tjedana u sva tri dvostruko slijepa pivotalna ispitivanja



U analizi objedinjenih podataka iz triju pivotalnih ispitivanja nisu primijećene razlike u djelotvornosti (koja se određivala kao stopa bolesnika s odgovorom od 50%) unutar raspona doza od 50 mg/dan do 200 mg/dan kada se brivaracetam kombinirao s inducirajućim ili neinducirajućim antiepilepticima. U kliničkim je ispitivanjima 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) bolesnika liječenih dozom od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan bilo bez napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika koji su primali placebo.

Poboljšanje medijana postotnog smanjenja učestalosti napadaja tijekom 28 dana među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali napadaje tipa IC (sekundarno generalizirani toničko-klonički napadaji) primijećeno je u (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) i 82,1% (n=75) bolesnika liječenih brivaracetamom u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, u odnosu na 33,3% (n=115) bolesnika koji su primali placebo.

Nije utvrđena djelotvornost brivaracetama u monoterapiji. Ne preporučuje se primjena brivaracetama u monoterapiji.

Liječenje levetiracetamom

U dvama randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3, levetiracetam se primjenjivao kao istodobni antiepileptik u približno 20% bolesnika. Iako je broj ispitanika ograničen, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na

placebo što može biti odraz natjecanja za SV2A vezno mjesto. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću.

U trećem ispitivanju, unaprijed specificirana analiza dokazala je djelotvornost u odnosu na placebo za 100 mg/dan i 200 mg/dan u bolesnika koji su prethodno bili izloženi levetiracetamu. U tih bolesnika opažena je niža djelotvornost u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni levetiracetamom vjerojatno zbog većeg broja prethodno primijenjenih antiepileptika i veće početne učestalosti napadaja.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Tri pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja uključivala su 38 starijih bolesnika u dobi od 65 do 80 godina. Iako su podaci ograničeni, djelotvornost je bila usporediva s onom u mlađih ispitanika.

Otvoreni nastavci ispitivanja

Iz svih je ispitivanja 81,7% bolesnika koji su dovršili sudjelovanje u randomiziranim ispitivanjima bilo uključeno u njihove dugoročne otvorene nastavke. Od trenutka uključivanja u randomizirana ispitivanja, 5,3% ispitanika izloženih brivaracetamu tijekom 6 mjeseci (n=1500) bilo je bez napadaja, a isto je zabilježeno i u 4,6% ispitanika izloženih lijeku tijekom 12 mjeseci (n=1188) te 3,7% onih koji su mu bili izloženi tijekom 24 mjeseca (n=847). Međutim, kako je visok udio ispitanika (26%) zbog nedostatka djelotvornosti prekinuo s otvorenim ispitivanjima, moguće je da se pojavila pristranost odabira zbog boljeg odgovora bolesnika koji su ostali u ispitivanju od onih koji su prerano prekinuli.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i podnošljivost brivaracetama nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Primjena brivaracetama u tih bolesnika ocjenjivala se u kratkoročnom otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju i otvorenom nastavku ispitivanja koje je još u tijeku, u 152 ispitanika u dobi od 1 mjeseca do 16 godina (vidjeti dio 5.2).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja brivaracetama u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brivaracetam filmom obložene tablete, oralna otopina i otopina za intravensku injekciju pokazuju isti AUC, dok je maksimalna plazmatska koncentracija nešto viša nakon intravenske primjene. Brivaracetam pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, uz malu intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost, a karakterizira je potpuna apsorpcija, vrlo nizak stupanj vezanja za proteine, izlučivanje putem bubrega nakon opsežne biotransformacije te farmakološki neaktivni metaboliti.

Apsorpcija

Brivaracetam se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira, uz apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Medijan t_{max} za tablete uzete bez hrane iznosi 1 sat (t_{max} se kreće u rasponu od 0,25 do 3 sata).

Primjena uz obrok s visokim udjelom masnoća usporila je brzinu apsorpcije (medijan t_{max} iznosio je 3 sata) i snizila maksimalnu plazmatsku koncentraciju brivaracetama (za 37%), dok je opseg apsorpcije ostao nepromijenjen.

Distribucija

Brivaracetam se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi ($\leq 20\%$). Volumen distribucije iznosi 0,5 l/kg, što je vrijednost približno jednaka ukupnoj količini vode u tijelu.

Zbog svoje lipofilnosti (log P), brivaracetam ima visoku prolaznost kroz staničnu membranu (permeabilnost).

Biotransformacija

Brivaracetam se prvenstveno metabolizira hidrolizom amidne skupine, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina (približno 60% eliminacije), te sekundarno putem hidroksilacije na propilnom bočnom lancu (približno 30% eliminacije). Hidrolizi amidne skupine kojom nastaje metabolit u obliku karboksilne kiseline (34% doze u urinu) pridonose hepatična i ekstrahepatična amidaza. U hidroksilaciji brivaracetama *in vitro* posreduje prvenstveno CYP2C19. Oba metabolita dalje se metaboliziraju i tvore zajedničku hidroksilnu kiselinu. *In vivo* je u ljudskih ispitanika s neutralnim mutacijama enzima CYP2C19 stvaranje hidroksi metabolita deseterostruko smanjeno, dok je koncentracija brivaracetama povećana za 22% odnosno 42% u osoba s jednim odnosno oba mutirana alela. Navedena tri metabolita nisu farmakološki aktivna.

Eliminacija

Brivaracetam se prvenstveno eliminira metabolizmom i izlučivanjem urinom. Više od 95% doze, uključujući metabolite, izlučuje se urinom unutar 72 sata nakon primjene. Manje od 1% doze izlučuje se fecesom, a manje od 10% brivaracetama izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom. Terminalni plazmatski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi približno 9 sati. Procjenjuje se da ukupan plazmatski klirens u bolesnika iznosi 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je proporcionalna dozi u rasponu od 10 do najmanje 600 mg.

Interakcije s lijekovima

Brivaracetam se eliminira kroz nekoliko različitih putova, koji uključuju izlučivanje putem bubrega, hidrolizu koja nije posredovana CYP enzimima te oksidacije posredovane CYP enzimima. *In vitro*, brivaracetam nije supstrat ljudskog P-glikoproteina (P-gp) ni proteina rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance proteins*, MRP) 1 i 2, te vjerojatno ni prijenosnog polipeptida organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

Testovi *in vitro* pokazali su da na dispoziciju brivaracetama ne bi trebali značajno utjecati inhibitori CYP enzima (npr. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 i 3A4).

In vitro, brivaracetam nije inhibitor enzima CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ili prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1 u klinički značajnim koncentracijama. *In vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A2.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

U ispitivanju provedenom u starijih ispitanika (u dobi od 65 do 79 godina; s klirensom kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) koji su primali 400 mg brivaracetama na dan podijeljeno u dvije doze, plazmatski poluvijek brivaracetama u dobnoj skupini od 65 do 75 godina iznosio je 7,9 sati, a u dobnoj skupini > 75 godina 9,3 sata. Plazmatski klirens brivaracetama u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan (0,76 ml/min/kg) onom u mladim, zdravih ispitanika muškog spola (0,83 ml/min/kg) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Ispitivanje provedeno u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² bez potrebe za dijalizom) pokazalo je da je plazmatski AUC brivaracetama bio umjereno povišen (+21%) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike, dok je AUC kiselog, hidroksi i hidroksikiselog metabolita bio povećan 3, 4 odnosno 21 puta. Bubrežni klirens tih neaktivnih metabolita bio je deseterostruko smanjen. Metabolit u obliku hidroksilne kiseline nije uzrokovao nikakve sigurnosne probleme u nekliničkim ispitivanjima. Brivaracetam se nije ispitivao u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Farmakokinetičko ispitivanje u ispitanika s cirozom jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) pokazalo je slična povećanja izloženosti brivaracetamu neovisno o težini bolesti (50%, 57% odnosno 59%) u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u 99 ispitanika u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina liječenih brivaracetamom u obliku oralne otopine pokazalo se da su plazmatske koncentracije bile proporcionalne dozi u svim dobnim skupinama. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje pokazalo je da doza od 2,0 mg/kg dvaput na dan daje iste prosječne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kao i doza od 100 mg dvaput na dan u odraslih.

Tjelesna težina

Procjenjuje se da plazmatska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže opada za 40% kroz raspon tjelesne težine od 46 kg do 115 kg. Međutim, to se ne smatra klinički značajnom razlikom.

Spol

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici brivaracetama s obzirom na spol.

Rasa

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno u bolesnika s epilepsijom pokazalo je da rasa (bijela, azijska) nije značajno utjecala na farmakokinetiku brivaracetama. Broj bolesnika drugog etničkog podrijetla bio je ograničen.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Procjenjuje se da EC₅₀ (plazmatska koncentracija brivaracetama kojom se ostvaruje 50% maksimalnog učinka) iznosi 0,57 mg/l. Ta je plazmatska koncentracija nešto viša od medijana izloženosti koji se postiže nakon primjene brivaracetama u dozama od 50 mg/dan. Daljnje smanjenje učestalosti napadaja postiže se povećanjem doze na 100 mg/dan, te dostiže plato pri dozi od 200 mg/dan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakološka ispitivanja pokazala su da su predominantni učinci bili povezani sa SŽS-om (uglavnom prolazna depresija SŽS-a i smanjena spontana lokomotorna aktivnost), primijećeni kod primjene doza višestruko većih (više od 50 puta) od farmakološki aktivne doze brivaracetama od 2 mg/kg. Brivaracetam nije utjecao na funkciju učenja ni pamćenja.

Nalazi koji nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima, ali su opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na psima pri razinama izloženosti sličnima onima koje se postižu uz klinički plazmatski AUC, bili su hepatotoksični učinci (prvenstveno porfirija). Međutim, toksikološki podaci prikupljeni o brivaracetamu i jednom strukturno srodnom spoju ukazuju na to da su se promjene na jetri pasa razvile mehanizmima koji nisu značajni za ljude. Štetne promjene na jetri nisu primijećene u štakora ni majmuna nakon kronične primjene brivaracetama u dozama kojima se postiže izloženost 5 odnosno 42 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC. U majmuna su znakovi u SŽS-u (prostracija, gubitak ravnoteže, nespretni pokreti) primijećeni kod primjene doze 64 puta veće od kliničke vrijednosti C_{max}, ali su oni s vremenom postajali manje primjetni.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ni klastogenu aktivnost. Ispitivanja kancerogenosti nisu ukazala na onkogeni potencijal u štakora, a povećane incidencije hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa smatrale su se posljedicom negenotoksičnog mehanizma djelovanja povezanog s indukcijom jetrenih enzima nalik onoj koju uzrokuje fenobarbiton, za koju se zna da je fenomen specifičan za glodavce.

Brivaracetam nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki te nije pokazao teratogeni potencijal ni u štakora ni u kunića. U kunića je primijećena embriotoksičnost pri dozama brivaracetama koje su bile

toksične za majku i kojima se postizala izloženost 8 puta veća od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze. U štakora se pokazalo da brivaracetam prolazi kroz posteljicu i da se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama sličnima majčinim plazmatskim vrijednostima.

Brivaracetam nije pokazao potencijal izazivanja ovisnosti u štakora.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U juvenilnih štakora, razine izloženosti brivaracetamu koje su 6 do 15 puta veće od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze inducirale su štetne učinke na razvoj (tj. smrtnost, kliničke znakove, smanjenje tjelesne težine i smanjenje težine mozga). Nije bilo štetnih učinaka na funkciju SŽS-a, neuropatoloških promjena ni histopatoloških promjena na mozgu. U juvenilnih su pasa promjene inducirane brivaracetamom pri razini izloženosti koja je 6 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC bile slične onima primijećenima u odraslih životinja. Nije bilo štetnih učinaka ni na jednu od standardnih mjera ishoda za razvoj i sazrijevanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
betadeks
laktoza, bezvodna
magnezijev stearat

Ovojnica

Briviact 10 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni) alkohol
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk

Briviact 25 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni) alkohol
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Briviact 50 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni) alkohol
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Briviact 75 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni) alkohol
titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Brivact 100 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni) alkohol
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Brivact 10 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Brivact 25 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Brivact 50 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Brivact 75 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Brivact 100 mg filmom obložene tablete

- Pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta u PVC/PCTFE-aluminij blisterima
- Pakiranja od 100 x 1 filmom obložene tablete u PVC/PCTFE-aluminij blisterima

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg brivaracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml oralne otopine sadrži 239,8 mg sorbitola (E420), 1 mg metilparahidroksibenzoata (E218) i 1,16 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Blago viskozna, bistra, bezbojna do žućkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Briviact je indiciran kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih bolesnika i adolescenata od navršениh 16 godina koji boluju od epilepsije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 50 mg/dan ili 100 mg/dan, ovisno o liječnikovoj ocjeni potrebnog smanjenja napadaja u odnosu na moguće nuspojave. Doza se primjenjuje podijeljena na dvije jednake doze, od kojih se jedna uzima ujutro, a druga navečer. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati unutar raspona od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Propuštene doze

Ako su bolesnici propustili uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da uzmu samo jednu dozu čim se sjetu, a zatim uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu, ujutro ili navečer. Na taj će se način možda izbjeći pad plazmatske koncentracije brivaracetama ispod granice djelotvornosti i spriječiti nastup napadaja.

Prekid liječenja

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti, preporučuje se postupno smanjivanje doze za 50 mg/dan svaki tjedan. Nakon tjedan dana liječenja dozom od 50 mg/dan, preporučuje se završni tjedan liječenja dozom od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).
Kliničko iskustvo s bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena brivaracetama u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi.

Oštećenje jetre

Izloženost brivaracetamu bila je povećana u bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću. Treba razmotriti početnu dozu od 50 mg/dan. Preporučuje se maksimalna dnevna doza od 150 mg, podijeljena na 2 doze, za sve stupnjeve oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost brivaracetama u djece mlađe od 16 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Brivaracetam oralna otopina može se razrijediti u vodi ili voćnom soku neposredno prije uzimanja, a može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Za primjenu brivaracetam oralne otopine može se koristiti nazogastrična ili gastrostomska sonda.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima, uključujući brivaracetam, u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika također je ukazala na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz brivaracetam.

Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave bilo kakvi znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

Oštećenje jetre

Ograničeni su klinički podaci o primjeni brivaracetama u bolesnika s otprije postojećim oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Brivaracetam oralna otopina sadrži natrij. To treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

Nepodnošenje fruktoze

Oralna otopina sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Pomoćne tvari koje mogu izazvati nepodnošenje

Oralna otopina sadrži metilparahidroksibenzoat (E218), koji može uzrokovati alergijske reakcije (koje mogu biti odgođene).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Formalna ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobno liječenje levetiracetamom

U kliničkim ispitivanjima nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam, iako je njihov broj bio ograničen. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću (vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

U ispitivanju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija između brivaracetama primijenjenog u jednokratnoj dozi od 200 mg i kontinuirane infuzije etanola u dozi od 0,6 g/l u zdravih ispitanika nije primijećena nikakva farmakokinetička interakcija, ali je brivaracetam približno udvostručio učinak alkohola na psihomotoričku funkciju, pažnju i pamćenje. Ne preporučuje se uzimanje brivaracetama s alkoholom.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku brivaracetama

In vitro podaci ukazuju na to da brivaracetam ima nizak interakcijski potencijal. Glavni put biotransformacije brivaracetama je hidroliza neovisna o CYP enzimima. Drugi put biotransformacije uključuje hidroksilaciju posredstvom enzima CYP2C19 (vidjeti dio 5.2).

Plazmatske koncentracije brivaracetama mogu se povećati pri njegovoj istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C19 (npr. flukonazolom, fluvoksaminom), ali se rizik od klinički značajnih interakcija posredovanih enzimom CYP2C19 smatra niskim.

Rifampicin

U zdravih je ispitanika istodobna primjena sa snažnim enzimskim induktorom rifampicinom (600 mg/dan tijekom 5 dana) smanjila površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije brivaracetama (engl. *area under the curve*, AUC) za 45%. Liječnici koji propisuju lijek trebali bi razmotriti prilagodbu doze brivaracetama u bolesnika koji započinju ili završavaju liječenje rifampicinom.

Antiepileptici koji su snažni enzimski induktori

Plazmatske koncentracije brivaracetama smanjuju se pri njegovoj istodobnoj primjeni s antiepilepticima koji su snažni enzimski induktori (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), ali nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti tablicu 1).

Drugi enzimski induktori

Drugi snažni enzimski induktori (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*]) također mogu smanjiti sistemsku izloženost brivaracetamu. Stoga uvođenje ili prekid liječenja gospinom travom treba provoditi uz oprez.

Učinci brivaracetama na druge lijekove

Brivaracetam u dozi od 50 ili 150 mg/dan nije utjecao na AUC midazolama (koji se metabolizira putem enzima CYP3A4). Rizik od klinički značajnih interakcija s enzimom CYP3A4 smatra se niskim.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da brivaracetam ostvaruje neznatnu ili nikakvu inhibiciju izooblika enzima CYP450 osim za enzim CYP2C19. Brivaracetam može povisiti plazmatsku koncentraciju lijekova metaboliziranih s enzimom CYP2C19 (npr. lanzoprazola, omeprazola, diazepama). Kada se ispitivao *in vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A1/2, ali je inducirao CYP3A4 i CYP2B6. Nije utvrđena indukcija enzima CYP3A4 *in vivo* (vidjeti prethodno navedene informacije za midazolam). Indukcija enzima CYP2B6 nije se ispitivala *in vivo* i brivaracetam može smanjiti plazmatske koncentracije lijekova metaboliziranih s enzimom CYP2B6 (npr. efavirenza). Ispitivanja interakcija provedena radi utvrđivanja potencijalnih inhibitornih učinaka na prijenosnike zaključila su da nema klinički značajnih učinaka, osim za OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibira OAT3 s polovicom maksimalne inhibitorne koncentracije 42 puta većom od C_{max} pri najvećoj kliničkoj dozi. Brivaracetam u dozi od 200 mg/dan može povisiti plazmatsku koncentraciju lijekova koje prenosi OAT3.

Antiepileptici

Moguće interakcije između brivaracetama (50 mg/dan do 200 mg/dan) i drugih antiepileptika ocjenjivale su se u analizi objedinjenih podataka o plazmatskim koncentracijama lijekova iz svih ispitivanja faze 2/3, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi placebom kontroliranih ispitivanja faze 2/3 te u posebnim ispitivanjima interakcija između lijekova (za sljedeće antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fenitoin i topirammat). Učinci interakcija na plazmatsku koncentraciju sažeto su prikazani u tablici 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “ C_{max} ”).

Tablica 1: Farmakokinetičke interakcije između brivaracetama i drugih antiepileptika

Istodobno primijenjen antiepileptik	Utjecaj antiepileptika na plazmatsku koncentraciju brivaracetama	Utjecaj brivaracetama na plazmatsku koncentraciju antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Karbamazepin – nema Karbamazepin-epoksid ↑ (Vidjeti u nastavku) Nije potrebno prilagođavati dozu.
Klobazam	Nema dostupnih podataka	Nema
Klonazepam	Nema dostupnih podataka	Nema
Lakozamid	Nema dostupnih podataka	Nema
Lamotrigin	Nema	Nema
Levetiracetam	Nema	Nema
Okskarbazepin	Nema	Nema (monohidroksi derivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema
Fenitoin	AUC 21 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema ^a AUC 20% ↑ ^a C_{max} 20% ↑
Pregabalin	Nema dostupnih podataka	Nema
Topirammat	Nema	Nema
Valproatna kiselina	Nema	Nema
Zonisamid	Nema dostupnih podataka	Nema

^a Temeljeno na ispitivanju koje uključuje primjenu supratherapijske doze od 400 mg/dan brivaracetama.

Karbamazepin

Brivaracetam je umjereno reverzibilan inhibitor epoksid hidrolaze koji povećava koncentraciju karbamazepin epoksida, aktivnog metabolita karbamazepina. U kontroliranim se ispitivanjima plazmatska koncentracija karbamazepin epoksida povećala za srednju vrijednost od 37%, 62% i 98% uz primjenu brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, uz malu varijabilnost. Nisu primijećeni nikakvi sigurnosni rizici. Nije primijećen aditivan učinak brivaracetama i valproata na AUC karbamazepin epoksida.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena brivaracetama (100 mg/dan) s oralnim kontraceptivom koji sadrži etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) nije utjecala na farmakokinetiku nijedne od tih dviju djelatnih tvari. Kada se brivaracetam u dozi od 400 mg/dan (doza dvostruko veća od preporučene maksimalne dnevne doze) primjenjivao istodobno s oralnim kontraceptivom koji je sadržavao etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg), primijećeno je smanjenje AUC-a estrogena za 27% i AUC-a progestagena za 23%, ali to nije utjecalo na supresiju ovulacije. Načelno nije bilo promjene u profilima koncentracije kroz vrijeme za endogene biljege estradiol, progesteron, luteinizirajući hormon (LH) folikulostimulirajući hormon (FSH) i globulin koji vezuje spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječnici moraju razgovarati sa ženama reproduktivne dobi koje uzimaju brivaracetam o planiranju obitelji i kontracepciji (vidjeti odlomak 'Trudnoća').

Ako žena odluči zatrudnjati, potrebno je pažljivo ponovno ocijeniti prikladnost liječenja brivaracetamom.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

Pokazalo se da je u djece žena s epilepsijom liječenih bilo kojim antiepileptikom prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% zabilježena u općoj populaciji. U liječenoj je populaciji primijećen povećan broj malformacija kod primjene politerapije, ali nije razjašnjeno u kojoj je mjeri to posljedica liječenja i/ili podležće bolesti. Prekid liječenja antiepilepticima može dovesti do egzacerbacije bolesti, što može biti štetno i za majku i za plod.

Rizik povezan s brivaracetamom

Postoji ograničena količina podataka o primjeni brivaracetama u trudnica. Nema podataka o prijenosu kroz posteljicu u ljude, ali pokazalo se da brivaracetam prolazi kroz posteljicu u štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama nisu utvrdila teratogeni potencijal brivaracetama (vidjeti dio 5.3).

U kliničkim se ispitivanjima brivaracetam primjenjivao kao dodatna terapija; kada se primjenjivao s karbamazepinom, inducirao je o dozi ovisno povećanje koncentracije aktivnog metabolita, karbamazepin-epoksida (vidjeti dio 4.5). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost ovog učinka u trudnoći.

Kao mjera opreza, brivaracetam se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije klinički neophodno (tj. ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se brivaracetam u majčino mlijeko u ljude. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se brivaracetam izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Uzimajući u obzir korist lijeka za majku, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje brivaracetamom. U slučaju istodobne primjene brivaracetama i karbamazepina, može se povećati količina karbamazepin-epoksida koja se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju brivaracetama na plodnost ljudi. Brivaracetam nije utjecao na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brivaracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih razlika u individualnoj osjetljivosti, u nekih se bolesnika mogu javiti somnolencija, omaglica i drugi simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (SŽS). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade s potencijalno opasnim strojevima dok ne vide kako brivaracetam utječe na njihovu sposobnost izvođenja takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U svim kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima provedenima u bolesnika s epilepsijom, brivaracetam je primalo 2388 ispitanika; 1740 njih liječeno je ≥ 6 mjeseci, 1363 ≥ 12 mjeseci, 923 ≥ 24 mjeseca, a njih 569 ≥ 60 mjeseci (5 godina).

Najčešće prijavljene nuspojave ($> 10\%$) kod liječenja brivaracetamom bile su somnolencija (14,3%) i omaglica (11,0%). Obično su bile blage do umjerene težine. Prijavljena incidencija somnolencije i umora (8,2%) rasla je s povećanjem doze. Vrste nuspojava prijavljenih tijekom prvih 7 dana liječenja bile su slične onima prijavljenima tijekom cijeloga razdoblja liječenja.

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 3,5%, 3,4% i 4,0% u bolesnika randomiziranih za primanje brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan te 1,7% u bolesnika randomiziranih za primanje placeba. Nuspojave koje su najčešće uzrokovale prekid liječenja brivaracetamom bile su omaglica (0,8%) i konvulzija (0,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave identificirane na temelju pregleda cjelovite baze podataka o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja brivaracetama navedene su u tablici u nastavku prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave u kliničkim ispitivanjima
Infekcije i infestacije	često	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, tjeskoba, nesanica, razdražljivost
	manje često	suicidalne ideje, psihotični poremećaj, agresivnost, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, somnolencija
	često	konvulzija, vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	često	infekcije gornjih dišnih putova, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje, konstipacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija je prijavljena u 0,5% (6/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0% (0/459) bolesnika koji su primali placebo. Četiri od tih ispitanika imala su smanjen broj neutrofila već na početku ispitivanja, koji se zatim dodatno smanjio nakon početka liječenja brivaracetamom. Nijedan od tih 6 slučajeva neutropenije nije bio težak, nije zahtijevao specifično liječenje i nije doveo do prekida liječenja brivaracetamom, te nijedan od njih nije imao pridružene infekcije.

Suicidalne ideje prijavljene su u 0,3% (3/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0,7% (3/459) bolesnika koji su primali placebo. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima brivaracetama provedenima u bolesnika s epilepsijom, nisu zabilježeni slučajevi izvršenih samoubojstava ni pokušaja samoubojstva, ali je oboje prijavljeno u otvorenim nastavcima ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Otvoreni nastavci ispitivanja

Među bolesnicima koji su praćeni u otvorenim nastavcima ispitivanja tijekom razdoblja do 8 godina, sigurnosni profil bio je sličan onom primijećenom u kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci iz otvorenih ispitivanja o sigurnosti primjene u djece u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina. Ukupno je 152 djece (u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina) primalo brivaracetam u farmakokinetičkom ispitivanju i njegovu nastavnom ispitivanju. Prema dostupnim ograničenim podacima, najčešće prijavljene nuspojave koje su se javljale tijekom liječenja i koje je ispitivač smatrao povezanima s primjenom lijeka bile su somnolencija (10%), smanjen tek (8%), umor (5%) i smanjenje tjelesne težine (5%). Čini se da sigurnosni profil odgovara poznatom sigurnosnom profilu primijećenom u odraslih. Nema dostupnih podataka o neurološkom razvoju. Trenutno nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u novorođenčadi.

Starije osobe

Od 130 starijih ispitanika uključenih u program razvoja brivaracetama faze 2/3 (44 bolesnika s epilepsijom), njih 100 bilo je u dobi od 65 do 74 godine, a njih 30 u dobi od 75 do 84 godine. Čini se da je sigurnosni profil u starijih bolesnika sličan onom primijećenom u mlađih odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranje brivaracetamom u ljudi je ograničeno. U zdravog ispitanika koji je uzeo jednokratnu dozu brivaracetama od 1400 mg prijavljene su somnolencija i omaglica.

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog protulijeka za predoziranje brivaracetamom. Liječenje predoziranja treba uključivati opće potporne mjere. Budući da se manje od 10% brivaracetama izluči putem urina, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pospješiti klirens brivaracetama (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX23

Mehanizam djelovanja

Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A*, SV2A), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na presinaptičkoj razini u neuronima i endokrinim stanicama. Iako točnu ulogu tog proteina tek treba razjasniti, pokazalo se da on modulira egzocitozu neuroprijenosnika. Vjeruje se da je vezivanje za SV2A primarni mehanizam kojim brivaracetam ostvaruje svoje antikonvulzivno djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost brivaracetama kao dodatne terapije za parcijalne napadaje utvrđena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja s primjenom fiksne doze, provedena u ispitanika u dobi od 16 ili više godina. Dnevna doza brivaracetama u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 5 do 200 mg/dan. Sva su ispitivanja uključivala 8-tjedno početno razdoblje, nakon kojega je uslijedilo 12-tjedno razdoblje liječenja bez povećavanja doze. Ispitvani je lijek primalo 1558 bolesnika, od kojih je njih 1099 uzimalo brivaracetam. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje zahtijevali su da bolesnici imaju nekontrolirane parcijalne napadaje unatoč liječenju jednim ili dvama antiepilepticima istodobno. Bolesnici su morali imati najmanje 8 parcijalnih napadaja tijekom početnog razdoblja. Primarne mjere ishoda u ispitivanjima faze 3 bile su postotno smanjenje učestalosti parcijalnih napadaja u odnosu na placebo i stopa bolesnika s odgovorom od 50%, određenim na temelju smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja za 50% u odnosu na početak ispitivanja.

Najčešći antiepileptici koje su bolesnici uzimali u trenutku uključivanja u ispitivanje bili su karbamazepin (40,6%), lamotrigin (25,2%), valproat (20,5%), okskarbazepin (16,0%), topiramet (13,5%), fenitoin (10,2%) i levetiracetam (9,8%). Medijan početne učestalosti napadaja u sva 3 ispitivanja iznosio je 9 napadaja u 28 dana. Srednja vrijednost trajanja epilepsije u bolesnika iznosila je približno 23 godine.

Ishodi djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 2. Sveukupno se brivaracetam pokazao djelotvornim kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja u bolesnika u dobi od 16 ili više godina u dozama od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti s obzirom na učestalost parcijalnih napadaja tijekom 28 dana

Ispitivanje	Placebo	Brivaracetam *Statistički značajno (p-vrijednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Ispitivanje br. 1253⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	NP	22,0* (p=0,0040)	~	~
Ispitivanje br. 1252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	9,2 (p=0,0274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,0097)	~
Ispitivanje br. 1358				
	n=259		n=252	n=249
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	21,6	~	38,9 (p<0,001)	37,8 (p<0,001)
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

~ Doza na kojoj nije provedeno ispitivanje

* Statistički značajno

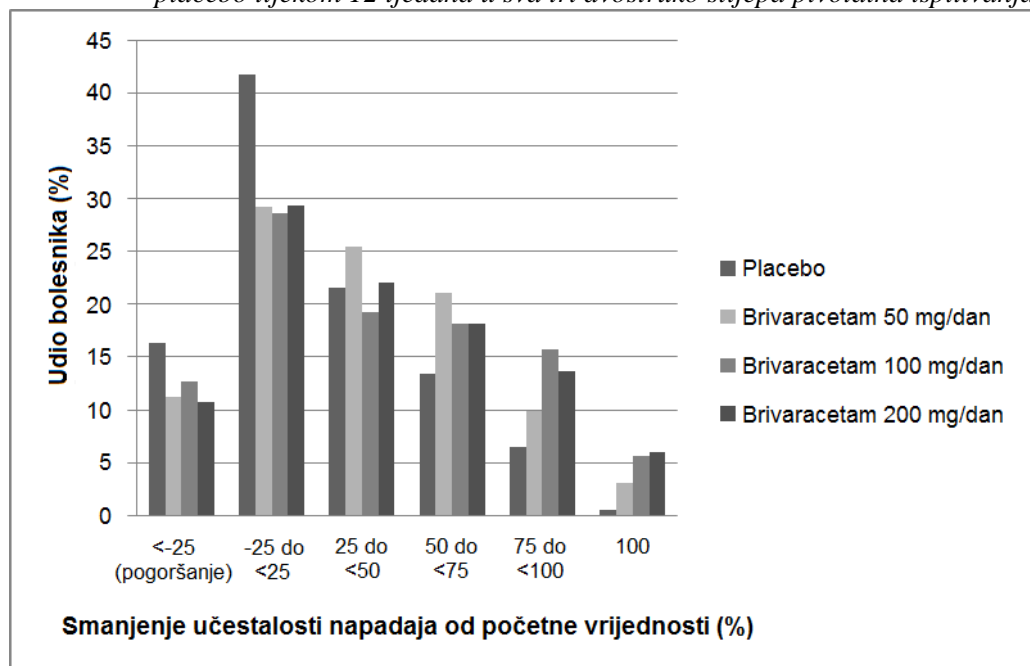
⁽¹⁾ Približno 20% bolesnika istodobno se liječilo levetiracetamom

⁽²⁾ Primarni ishod za ispitivanje br. 1252 nije postigao statističku značajnost prema sekvencijalnom testu. Doza od 100 mg/dan je bila nominalno značajna.

U kliničkim je ispitivanjima smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo bilo veće uz dozu od 100 mg/dan nego uz dozu od 50 mg/dan. Osim o dozi ovisnih povećanja incidencije somnolencije i umora, doze brivaracetama od 50 mg/dan i 100 mg/dan imale su sličan sigurnosni profil, uključujući nuspojave povezane sa SŽS-om i one kod dugoročne primjene.

Slika 1 prikazuje postotak bolesnika (osim onih istodobno liječenih levetiracetamom) prema kategoriji smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja tijekom 28 dana u odnosu na početnu vrijednost u sva 3 ispitivanja. Bolesnici s povećanjem učestalosti parcijalnih napadaja za više od 25% prikazani su slijeva i označeni izrazom “pogoršanje”. Bolesnici koji su ostvarili poboljšanje u vidu smanjenja početne učestalosti parcijalnih napadaja prikazani su u 4 kategorije posve zdesna. Postotak bolesnika u kojih se učestalost parcijalnih napadaja smanjila za najmanje 50% iznosio je 20,3% uz placebo, 34,2% uz dozu od 50 mg/dan, 39,5% uz dozu od 100 mg/dan i 37,8% uz dozu od 200 mg/dan.

Slika 1: Udio bolesnika prema kategoriji odgovora s obzirom na napadaje uz brivaracetam i placebo tijekom 12 tjedana u sva tri dvostruko slijepa pivotalna ispitivanja



U analizi objedinjenih podataka iz triju pivotalnih ispitivanja nisu primijećene razlike u djelotvornosti (koja se određivala kao stopa bolesnika s odgovorom od 50%) unutar raspona doza od 50 mg/dan do 200 mg/dan kada se brivaracetam kombinirao s inducirajućim ili neinducirajućim antiepilepticima. U kliničkim je ispitivanjima 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) bolesnika liječenih dozom od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan bilo bez napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika koji su primali placebo.

Poboljšanje medijana postotnog smanjenja učestalosti napadaja tijekom 28 dana među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali napadaje tipa IC (sekundarno generalizirani toničko-klonički napadaji) primijećeno je u (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) i 82,1% (n=75) bolesnika liječenih brivaracetamom u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, u odnosu na 33,3% (n=115) bolesnika koji su primali placebo.

Nije utvrđena djelotvornost brivaracetama u monoterapiji. Ne preporučuje se primjena brivaracetama u monoterapiji.

Liječenje levetiracetamom

U dvama randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3, levetiracetam se primjenjivao kao istodobni antiepileptik u približno 20% bolesnika. Iako je broj ispitanika ograničen, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo što može biti odraz natjecanja za SV2A vezno mjesto. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću.

U trećem ispitivanju, unaprijed specificirana analiza dokazala je djelotvornost u odnosu na placebo za 100 mg/dan i 200 mg/dan u bolesnika koji su prethodno bili izloženi levetiracetamu. U tih bolesnika opažena je niža djelotvornost u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni levetiracetamom vjerojatno zbog većeg broja prethodno primjenjenih antiepileptika i veće početne učestalosti napadaja.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Tri pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja uključivala su 38 starijih bolesnika u dobi od 65 do 80 godina. Iako su podaci ograničeni, djelotvornost je bila usporediva s onom u mlađih ispitanika.

Otvoreni nastavci ispitivanja

Iz svih je ispitivanja 81,7% bolesnika koji su dovršili sudjelovanje u randomiziranim ispitivanjima bilo uključeno u njihove dugoročne otvorene nastavke. Od trenutka uključivanja u randomizirana ispitivanja, 5,3% ispitanika izloženih brivaracetamu tijekom 6 mjeseci (n=1500) bilo je bez napadaja, a isto je zabilježeno i u 4,6% ispitanika izloženih lijeku tijekom 12 mjeseci (n=1188) te 3,7% onih koji su mu bili izloženi tijekom 24 mjeseca (n=847). Međutim, kako je visok udio ispitanika (26%) zbog nedostatka djelotvornosti prekinuo s otvorenim ispitivanjima, moguće je da se pojavila pristranost odabira zbog boljeg odgovora bolesnika koji su ostali u ispitivanju od onih koji su prerano prekinuli.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i podnošljivost brivaracetama nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Primjena brivaracetama u tih bolesnika ocjenjivala se u kratkoročnom otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju i otvorenom nastavku ispitivanja koje je još u tijeku, u 152 ispitanika u dobi od 1 mjeseca do 16 godina (vidjeti dio 5.2).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja brivaracetama u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brivaracetam filmom obložene tablete, oralna otopina i otopina za intravensku injekciju pokazuju isti AUC, dok je maksimalna plazmatska koncentracija nešto viša nakon intravenske primjene. Brivaracetam pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, uz malu intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost, a karakterizira je potpuna apsorpcija, vrlo nizak stupanj vezanja za proteine, izlučivanje putem bubrega nakon opsežne biotransformacije te farmakološki neaktivni metaboliti.

Apsorpcija

Brivaracetam se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira, uz apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Medijan t_{max} za tablete uzete bez hrane iznosi 1 sat (t_{max} se kreće u rasponu od 0,25 do 3 sata).

Primjena uz obrok s visokim udjelom masnoća usporila je brzinu apsorpcije (medijan t_{max} iznosio je 3 sata) i snizila maksimalnu plazmatsku koncentraciju brivaracetama (za 37%), dok je opseg apsorpcije ostao nepromijenjen.

Distribucija

Brivaracetam se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi ($\leq 20\%$). Volumen distribucije iznosi 0,5 l/kg, što je vrijednost približno jednaka ukupnoj količini vode u tijelu.

Zbog svoje lipofilnosti (log P), brivaracetam ima visoku prolaznost kroz staničnu membranu (permeabilnost).

Biotransformacija

Brivaracetam se prvenstveno metabolizira hidrolizom amidne skupine, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina (približno 60% eliminacije), te sekundarno putem hidroksilacije na propilnom bočnom lancu (približno 30% eliminacije). Hidrolizi amidne skupine kojom nastaje metabolit u obliku karboksilne kiseline (34% doze u urinu) pridonose hepatična i ekstrahepatična amidaza. U hidroksilaciji brivaracetama *in vitro* posreduje prvenstveno CYP2C19. Oba metabolita dalje se metaboliziraju i tvore zajedničku hidroksilnu kiselinu. *In vivo* je u ljudskih ispitanika s neutralnim mutacijama enzima CYP2C19 stvaranje hidroksi metabolita deseterostruko smanjeno, dok je koncentracija brivaracetama povećana za 22% odnosno 42% u osoba s jednim odnosno oba mutirana alela. Navedena tri metabolita nisu farmakološki aktivna.

Eliminacija

Brivaracetam se prvenstveno eliminira metabolizmom i izlučivanjem urinom. Više od 95% doze, uključujući metabolite, izlučuje se urinom unutar 72 sata nakon primjene. Manje od 1% doze izlučuje se fecesom, a manje od 10% brivaracetama izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom. Terminalni plazmatski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi približno 9 sati. Procjenjuje se da ukupan plazmatski klirens u bolesnika iznosi 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je proporcionalna dozi u rasponu od 10 do najmanje 600 mg.

Interakcije s lijekovima

Brivaracetam se eliminira kroz nekoliko različitih putova, koji uključuju izlučivanje putem bubrega, hidrolizu koja nije posredovana CYP enzimima te oksidacije posredovane CYP enzimima. *In vitro*, brivaracetam nije supstrat ljudskog P-glikoproteina (P-gp) ni proteina rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance proteins*, MRP) 1 i 2, te vjerovatno ni prijenosnog polipeptida organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

Testovi *in vitro* pokazali su da na dispoziciju brivaracetama ne bi trebali značajno utjecati inhibitori CYP enzima (npr. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 i 3A4).

In vitro, brivaracetam nije inhibitor enzima CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ili prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1 u klinički značajnim koncentracijama. *In vitro*, brivaracetam nije inducira CYP1A2.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

U ispitivanju provedenom u starijih ispitanika (u dobi od 65 do 79 godina; s klirensom kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) koji su primali 400 mg brivaracetama na dan podijeljeno u dvije doze, plazmatski poluvijek brivaracetama u dobnoj skupini od 65 do 75 godina iznosio je 7,9 sati, a u dobnoj skupini > 75 godina 9,3 sata. Plazmatski klirens brivaracetama u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan (0,76 ml/min/kg) onom u mladih, zdravih ispitanika muškog spola (0,83 ml/min/kg) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Ispitivanje provedeno u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² bez potrebe za dijalizom) pokazalo je da je plazmatski AUC brivaracetama bio umjereno povišen (+21%) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike, dok je AUC kiselog, hidroksi i hidroksikiselog metabolita bio povećan 3, 4 odnosno 21 puta. Bubrežni klirens tih neaktivnih metabolita bio je deseterostruko smanjen. Metabolit u obliku hidroksilne kiseline nije uzrokovao nikakve sigurnosne probleme u nekliničkim ispitivanjima. Brivaracetam se nije ispitivao u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Farmakokinetičko ispitivanje u ispitanika s cirozom jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) pokazalo je slična povećanja izloženosti brivaracetamu neovisno o težini bolesti (50%, 57% odnosno 59%) u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u 99 ispitanika u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina liječenih brivaracetamom u obliku oralne otopine pokazalo se da su plazmatske koncentracije bile proporcionalne dozi u svim dobnim skupinama. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje pokazalo je da doza od 2,0 mg/kg dvaput na dan daje iste prosječne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kao i doza od 100 mg dvaput na dan u odraslih.

Tjelesna težina

Procjenjuje se da plazmatska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže opada za 40% kroz raspon tjelesne težine od 46 kg do 115 kg. Međutim, to se ne smatra klinički značajnom razlikom.

Spol

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici brivaracetama s obzirom na spol.

Rasa

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno u bolesnika s epilepsijom pokazalo je da rasa (bijela, azijska) nije značajno utjecala na farmakokinetiku brivaracetama. Broj bolesnika drugog etničkog podrijetla bio je ograničen.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Procjenjuje se da EC₅₀ (plazmatska koncentracija brivaracetama kojom se ostvaruje 50% maksimalnog učinka) iznosi 0,57 mg/l. Ta je plazmatska koncentracija nešto viša od medijana izloženosti koji se postiže nakon primjene brivaracetama u dozama od 50 mg/dan. Daljnje smanjenje učestalosti napadaja postiže se povećanjem doze na 100 mg/dan, te dostiže plato pri dozi od 200 mg/dan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakološka ispitivanja pokazala su da su predominantni učinci bili povezani sa SŽS-om (uglavnom prolazna depresija SŽS-a i smanjena spontana lokomotorna aktivnost), primijećeni kod primjene doza višestruko većih (više od 50 puta) od farmakološki aktivne doze brivaracetama od 2 mg/kg. Brivaracetam nije utjecao na funkciju učenja ni pamćenja.

Nalazi koji nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima, ali su opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na psima pri razinama izloženosti sličnima onima koje se postižu uz klinički plazmatski AUC, bili su hepatotoksični učinci (prvenstveno porfirija). Međutim, toksikološki podaci prikupljeni o brivaracetamu i jednom strukturno srodnom spoju ukazuju na to da su se promjene na jetri pasa razvile mehanizmima koji nisu značajni za ljude. Štetne promjene na jetri nisu primijećene u štakora ni majmuna nakon kronične primjene brivaracetama u dozama kojima se postiže izloženost 5 odnosno 42 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC. U majmuna su znakovi u SŽS-u (prostracija, gubitak ravnoteže, nespretni pokreti) primijećeni kod primjene doze 64 puta veće od kliničke vrijednosti C_{max}, ali su oni s vremenom postajali manje primjetni.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ni klastogenu aktivnost. Ispitivanja kancerogenosti nisu ukazala na onkogeni potencijal u štakora, a povećane incidencije hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa smatrale su se posljedicom negenotoksičnog mehanizma djelovanja povezanog s indukcijom jetrenih enzima nalik onoj koju uzrokuje fenobarbiton, za koju se zna da je fenomen specifičan za glodavce.

Brivaracetam nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki te nije pokazao teratogeni potencijal ni u štakora ni u kunića. U kunića je primijećena embriotoksičnost pri dozama brivaracetama koje su bile toksične za majku i kojima se postizala izloženost 8 puta veća od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze. U štakora se pokazalo da brivaracetam prolazi kroz posteljicu i da se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama sličnima majčinim plazmatskim vrijednostima.

Brivaracetam nije pokazao potencijal izazivanja ovisnosti u štakora.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U juvenilnih štakora, razine izloženosti brivaracetamu koje su 6 do 15 puta veće od one izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze inducirale su štetne učinke na razvoj (tj. smrtnost, kliničke znakove, smanjenje tjelesne težine i smanjenje težine mozga). Nije bilo štetnih učinaka na funkciju SŽS-a, neuropatoloških promjena ni histopatoloških promjena na mozgu. U juvenilnih su pasa promjene inducirane brivaracetamom pri razini izloženosti koja je 6 puta

veća od one koja se postiže uz klinički AUC bile slične onima primijećenima u odraslih životinja. Nije bilo štetnih učinaka ni na jednu od standardnih mjera ishoda za razvoj i sazrijevanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
citratna kiselina, bezvodna (za podešavanje pH)
metilparahidroksibenzoat (E218)
karmelozanatrij
sukraloza
sorbitol, tekući
glicerol (E422)
aroma maline (propilenglikol 90% – 98%)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.
Nakon prvog otvaranja: 5 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena boca od 300 ml (staklo tipa III) s bijelim zatvaračem sigurnim za djecu (polipropilen), u kutiji koja sadrži i graduiranu štrcaljku za usta od 10 ml (polipropilen, polietilen) te nastavak za štrcaljku (polietilen).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek, čist ili razrijeđen, ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg brivaracetama.
Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg brivaracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 3,8 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija)
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Briviact je indiciran kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih bolesnika i adolescenata od navršениh 16 godina koji boluju od epilepsije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje brivaracetamom može se započeti intravenskom ili peroralnom primjenom. Kod prelaska s peroralne na intravensku primjenu ili obratno, treba zadržati ukupnu dnevnu dozu i učestalost primjene. Brivaracetam otopina za injekciju/infuziju predstavlja zamjensku opciju za bolesnike u kojih peroralna primjena privremeno nije moguća.

Preporučena početna doza je 50 mg/dan ili 100 mg/dan, ovisno o liječnikovoj ocjeni potrebnog smanjenja napadaja u odnosu na moguće nuspojave. Doza se primjenjuje podijeljena na dvije jednake doze, od kojih se jedna uzima ujutro, a druga navečer. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati unutar raspona od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Nema iskustva s intravenskom primjenom brivaracetama dvaput na dan tijekom razdoblja duljeg od 4 dana.

Propuštene doze

Ako su bolesnici propustili uzeti jednu ili više doza, preporučuje se da uzmu samo jednu dozu čim se sjete, a zatim uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu, ujutro ili navečer. Na taj će se način možda izbjeći pad plazmatske koncentracije brivaracetama ispod granice djelotvornosti i spriječiti nastup napadaja.

Prekid liječenja

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti, preporučuje se postupno smanjivanje doze za 50 mg/dan svaki tjedan. Nakon tjedan dana liječenja dozom od 50 mg/dan, preporučuje se završni tjedan liječenja dozom od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Kliničko iskustvo s bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena brivaracetama u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi.

Oštećenje jetre

Izloženost brivaracetamu bila je povećana u bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću. Treba razmotriti početnu dozu od 50 mg/dan. Preporučuje se maksimalna dnevna doza od 150 mg, podijeljena na 2 doze, za sve stupnjeve oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost brivaracetama u djece mlađe od 16 godina još nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

- Intravenska bolusna injekcija: brivaracetam se može primijeniti kao intravenska bolusna injekcija bez razrjeđivanja.
- Intravenska infuzija: brivaracetam se može razrijediti u kompatibilnom sredstvu za razrjeđivanje i primijeniti u obliku 15-minutne intravenske infuzije (vidjeti dio 6.6). Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Bolusna injekcija ili intravenska infuzija brivaracetama nisu ispitane u akutnim stanjima (npr. kod epileptičkog statusa) i stoga se njihova primjena u takvim stanjima ne preporučuje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima, uključujući brivaracetam, u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika također je ukazala na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz brivaracetam.

Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim negovateljima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave bilo kakvi znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

Oštećenje jetre

Ograničeni su klinički podaci o primjeni brivaracetama u bolesnika s otprije postojećim oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Sadržaj natrija

Otopina za injekciju/infuziju sadrži 0,83 mmol (ili 19,14 mg) natrija po bočici. To treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Formalna ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobno liječenje levetiracetamom

U kliničkim ispitivanjima nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam, iako je njihov broj bio ograničen. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću (vidjeti dio 5.1).

Interakcija s alkoholom

U ispitivanju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija između brivaracetama primijenjenog u jednokratnoj dozi od 200 mg i kontinuirane infuzije etanola u dozi od 0,6 g/l u zdravih ispitanika nije primijećena nikakva farmakokinetička interakcija, ali je brivaracetam približno udvostručio učinak alkohola na psihomotoričku funkciju, pažnju i pamćenje. Ne preporučuje se uzimanje brivaracetama s alkoholom.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku brivaracetama

In vitro podaci ukazuju na to da brivaracetam ima nizak interakcijski potencijal. Glavni put biotransformacije brivaracetama je hidroliza neovisna o CYP enzimima. Drugi put biotransformacije uključuje hidroksilaciju posredstvom enzima CYP2C19 (vidjeti dio 5.2).

Plazmatske koncentracije brivaracetama mogu se povećati pri njegovoj istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C19 (npr. flukonazolom, fluvoksaminom), ali se rizik od klinički značajnih interakcija posredovanih enzimom CYP2C19 smatra niskim.

Rifampicin

U zdravih je ispitanika istodobna primjena sa snažnim enzimskim induktorom rifampicinom (600 mg/dan tijekom 5 dana) smanjila površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije brivaracetama (engl. *area under the curve*, AUC) za 45%. Liječnici koji propisuju lijek trebali bi razmotriti prilagodbu doze brivaracetama u bolesnika koji započinju ili završavaju liječenje rifampicinom.

Antiepileptici koji su snažni enzimski induktori

Plazmatske koncentracije brivaracetama smanjuju se pri njegovoj istodobnoj primjeni s antiepilepticima koji su snažni enzimski induktori (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), ali nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti tablicu 1).

Drugi enzimski induktori

Drugi snažni enzimski induktori (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*]) također mogu smanjiti sistemsku izloženost brivaracetamu. Stoga uvođenje ili prekid liječenja gospinom travom treba provoditi uz oprez.

Učinci brivaracetama na druge lijekove

Brivaracetam u dozi od 50 ili 150 mg/dan nije utjecao na AUC midazolama (koji se metabolizira putem enzima CYP3A4). Rizik od klinički značajnih interakcija s enzimom CYP3A4 smatra se niskim.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da brivaracetam ostvaruje neznatnu ili nikakvu inhibiciju izooblika enzima CYP450 osim za enzim CYP2C19. Brivaracetam može povisiti plazmatsku koncentraciju lijekova metaboliziranih s enzimom CYP2C19 (npr. lanzoprazola, omeprazola, diazepama). Kada se ispitivao *in vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A1/2, ali je inducirao CYP3A4 i CYP2B6. Nije utvrđena indukcija enzima CYP3A4 *in vivo* (vidjeti prethodno navedene informacije za midazolam). Indukcija enzima CYP2B6 nije se ispitivala *in vivo* i brivaracetam može smanjiti plazmatske koncentracije lijekova metaboliziranih s enzimom CYP2B6 (npr. efavirenza). Ispitivanja interakcija *in vitro* provedena radi utvrđivanja potencijalnih inhibitornih učinaka na prijenosnike zaključila su da nema klinički značajnih učinaka, osim za OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibira OAT3 s polovicom maksimalne inhibitorne koncentracije 42 puta većom od C_{max} pri najvećoj kliničkoj dozi. Brivaracetam u dozi od 200 mg/dan može povisiti plazmatsku koncentraciju lijekova koje prenosi OAT3.

Antiepileptici

Moguće interakcije između brivaracetama (50 mg/dan do 200 mg/dan) i drugih antiepileptika ocjenjivale su se u analizi objedinjenih podataka o plazmatskim koncentracijama lijekova iz svih ispitivanja faze 2/3, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi placebom kontroliranih ispitivanja faze 2/3 te u posebnim ispitivanjima interakcija između lijekova (za sljedeće antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fenitoin i topiramet). Učinci interakcija na plazmatsku koncentraciju sažeto su prikazani u tablici 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “ C_{max} ”).

Tablica 1: Farmakokinetičke interakcije između brivaracetama i drugih antiepileptika

Istodobno primijenjen antiepileptik	Utjecaj antiepileptika na plazmatsku koncentraciju brivaracetama	Utjecaj brivaracetama na plazmatsku koncentraciju antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Karbamazepin – nema Karbamazepin-epoksid ↑ (Vidjeti u nastavku) Nije potrebno prilagođavati dozu.
Klobazam	Nema dostupnih podataka	Nema
Klonazepam	Nema dostupnih podataka	Nema
Lakozamid	Nema dostupnih podataka	Nema
Lamotrigin	Nema	Nema
Levetiracetam	Nema	Nema
Okskarbazepin	Nema	Nema (monohidroksi derivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema
Fenitoin	AUC 21 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema ^a AUC 20% ↑ ^a C_{max} 20% ↑
Pregabalin	Nema dostupnih podataka	Nema
Topiramet	Nema	Nema
Valproatna kiselina	Nema	Nema
Zonisamid	Nema dostupnih podataka	Nema

^a Temeljeno na ispitivanju koje uključuje primjenu suprat terapijske doze od 400 mg/dan brivaracetama.

Karbamazepin

Brivaracetam je umjereno reverzibilan inhibitor epoksid hidrolaze koji povećava koncentraciju karbamazepin epoksida, aktivnog metabolita karbamazepina. U kontroliranim se ispitivanjima plazmatska koncentracija karbamazepin epoksida povećala za srednju vrijednost od 37%, 62% i 98%

uz primjenu brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, uz malu varijabilnost. Nisu primijećeni nikakvi sigurnosni rizici. Nije primijećen aditivan učinak brivaracetama i valproata na AUC karbamazepin epoksida.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena brivaracetama (100 mg/dan) s oralnim kontraceptivom koji sadrži etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) nije utjecala na farmakokinetiku nijedne od tih dviju djelatnih tvari. Kada se brivaracetam u dozi od 400 mg/dan (doza dvostruko veća od preporučene maksimalne dnevne doze) primjenjivao istodobno s oralnim kontraceptivom koji je sadržavao etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg), primijećeno je smanjenje AUC-a estrogena za 27% i AUC-a progestagena za 23%, ali to nije utjecalo na supresiju ovulacije. Načelno nije bilo promjene u profilima koncentracije kroz vrijeme za endogene biljege estradiol, progesteron, luteinizirajući hormon (LH) folikulostimulirajući hormon (FSH) i globulin koji vezuje spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječnici moraju razgovarati sa ženama reproduktivne dobi koje uzimaju brivaracetam o planiranju obitelji i kontracepciji (vidjeti odlomak 'Trudnoća').

Ako žena odluči zatrudnjati, potrebno je pažljivo ponovno ocijeniti prikladnost liječenja brivaracetamom.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

Pokazalo se da je u djece žena s epilepsijom liječenih bilo kojim antiepileptikom prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% zabilježena u općoj populaciji. U liječenoj je populaciji primijećen povećan broj malformacija kod primjene politerapije, ali nije razjašnjeno u kojoj je mjeri to posljedica liječenja i/ili podležće bolesti. Prekid liječenja antiepilepticima može dovesti do egzacerbacije bolesti, što može biti štetno i za majku i za plod.

Rizik povezan s brivaracetamom

Postoji ograničena količina podataka o primjeni brivaracetama u trudnica. Nema podataka o prijenosu kroz posteljicu u ljude, ali pokazalo se da brivaracetam prolazi kroz posteljicu u štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama nisu utvrdila teratogeni potencijal brivaracetama (vidjeti dio 5.3).

U kliničkim se ispitivanjima brivaracetam primjenjivao kao dodatna terapija; kada se primjenjivao s karbamazepinom, inducirao je o dozi ovisno povećanje koncentracije aktivnog metabolita, karbamazepin-epoksida (vidjeti dio 4.5). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost ovog učinka u trudnoći.

Kao mjera opreza, brivaracetam se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije klinički neophodno (tj. ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se brivaracetam u majčino mlijeko u ljude. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se brivaracetam izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Uzimajući u obzir korist lijeka za majku, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje brivaracetamom. U slučaju istodobne primjene brivaracetama i karbamazepina, može se povećati količina karbamazepin-epoksida koja se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju brivaracetama na plodnost ljudi. Brivaracetam nije utjecao na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brivaracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih razlika u individualnoj osjetljivosti, u nekih se bolesnika mogu javiti somnolencija, omaglica i drugi simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (SŽS). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade s potencijalno opasnim strojevima dok ne vide kako brivaracetam utječe na njihovu sposobnost izvođenja takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U svim kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima provedenima u bolesnika s epilepsijom, brivaracetam je primalo 2388 ispitanika; 1740 njih liječeno je ≥ 6 mjeseci, 1363 ≥ 12 mjeseci, 923 ≥ 24 mjeseca, a njih 569 ≥ 60 mjeseci (5 godina).

Najčešće prijavljene nuspojave ($> 10\%$) kod liječenja brivaracetamom bile su somnolencija (14,3%) i omaglica (11,0%). Obično su bile blage do umjerene težine. Prijavljena incidencija somnolencije i umora (8,2%) rasla je s povećanjem doze. Vrste nuspojava prijavljenih tijekom prvih 7 dana liječenja bile su slične onima prijavljenima tijekom cijeloga razdoblja liječenja.

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 3,5%, 3,4% i 4,0% u bolesnika randomiziranih za primanje brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan te 1,7% u bolesnika randomiziranih za primanje placeba. Nuspojave koje su najčešće uzrokovale prekid liječenja brivaracetamom bile su omaglica (0,8%) i konvulzija (0,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave identificirane na temelju pregleda cjelovite baze podataka o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja brivaracetama navedene su u tablici u nastavku prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave u kliničkim ispitivanjima
Infekcije i infestacije	često	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, tjeskoba, nesanica, razdražljivost
	manje često	suicidalne ideje, psihotični poremećaj, agresivnost, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, somnolencija
	često	konvulzija, vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	često	infekcije gornjih dišnih putova, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje, konstipacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija je prijavljena u 0,5% (6/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0% (0/459) bolesnika koji su primali placebo. Četiri od tih ispitanika imala su smanjen broj neutrofila već na početku ispitivanja, koji se zatim dodatno smanjio nakon početka liječenja brivaracetamom. Nijedan od tih 6 slučajeva neutropenije nije bio težak, nije zahtijevao specifično liječenje i nije doveo do prekida liječenja brivaracetamom, te nijedan od njih nije imao pridružene infekcije.

Suicidalne ideje prijavljene su u 0,3% (3/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0,7% (3/459) bolesnika koji su primali placebo. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima brivaracetama provedenima u bolesnika s epilepsijom, nisu zabilježeni slučajevi izvršenih samoubojstava ni pokušaja samoubojstva, ali je oboje prijavljeno u otvorenim nastavcima ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave koje su se javljale kod intravenske primjene načelno su bile slične onima primijećenima kod peroralne primjene. Intravenska primjena bila je povezana s boli na mjestu infuzije u 2,8% bolesnika.

Otvoreni nastavci ispitivanja

Među bolesnicima koji su praćeni u otvorenim nastavcima ispitivanja tijekom razdoblja do 8 godina, sigurnosni profil bio je sličan onom primijećenom u kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci iz otvorenih ispitivanja o sigurnosti primjene u djece u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina. Ukupno je 152 djece (u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina) primalo brivaracetam u farmakokinetičkom ispitivanju i njegovu nastavnom ispitivanju. Prema dostupnim ograničenim podacima, najčešće prijavljene nuspojave koje su se javljale tijekom liječenja i koje je ispitivač smatrao povezanim s primjenom lijeka bile su somnolencija (10%), smanjen tek (8%), umor (5%) i smanjenje tjelesne težine (5%). Čini se da sigurnosni profil odgovara poznatom sigurnosnom profilu primijećenom u odraslih. Nema dostupnih podataka o neurološkom razvoju. Trenutno nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u novorođenčadi.

Starije osobe

Od 130 starijih ispitanika uključenih u program razvoja brivaracetama faze 2/3 (44 bolesnika s epilepsijom), njih 100 bilo je u dobi od 65 do 74 godine, a njih 30 u dobi od 75 do 84 godine. Čini se da je sigurnosni profil u starijih bolesnika sličan onom primijećenom u mlađih odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranje brivaracetamom u ljudi je ograničeno. U zdravog ispitanika koji je uzeo jednokratnu dozu brivaracetama od 1400 mg prijavljene su somnolencija i omaglica.

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog protulijeka za predoziranje brivaracetamom. Liječenje predoziranja treba uključivati opće potporne mjere. Budući da se manje od 10% brivaracetama izluči putem urina, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pospješiti klirens brivaracetama (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX23

Mehanizam djelovanja

Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A, SV2A*), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na presinaptičkoj razini u neuronima i endokrinim stanicama. Iako točnu ulogu tog proteina tek treba razjasniti, pokazalo se da on modulira egzocitozu neuroprijenosnika. Vjeruje se da je vezivanje za SV2A primarni mehanizam kojim brivaracetam ostvaruje svoje antikonvulzivno djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost brivaracetama kao dodatne terapije za parcijalne napadaje utvrđena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja s primjenom fiksne doze, provedena u ispitanika u dobi od 16 ili više godina. Dnevna doza brivaracetama u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 5 do 200 mg/dan. Sva su ispitivanja uključivala 8-tjedno početno razdoblje, nakon kojega je uslijedilo 12-tjedno razdoblje liječenja bez povećavanja doze. Ispitivani je lijek primalo 1558 bolesnika, od kojih je njih 1099 uzimalo brivaracetam. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje zahtijevali su da bolesnici imaju nekontrolirane parcijalne napadaje unatoč liječenju jednim ili dvama antiepilepticima istodobno. Bolesnici su morali imati najmanje 8 parcijalnih napadaja tijekom početnog razdoblja. Primarne mjere ishoda u ispitivanjima faze 3 bile su postotno smanjenje učestalosti parcijalnih napadaja u odnosu na placebo i stopa bolesnika s odgovorom od 50%, određenim na temelju smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja za 50% u odnosu na početak ispitivanja.

Najčešći antiepileptici koje su bolesnici uzimali u trenutku uključivanja u ispitivanje bili su karbamazepin (40,6%), lamotrigin (25,2%), valproat (20,5%), okskarbazepin (16,0%), topiramet

(13,5%), fenitoin (10,2%) i levetiracetam (9,8%). Medijan početne učestalosti napadaja u sva 3 ispitivanja iznosio je 9 napadaja u 28 dana. Srednja vrijednost trajanja epilepsije u bolesnika iznosila je približno 23 godine.

Ishodi djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 2. Sveukupno se brivaracetam pokazao djelotvornim kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja u bolesnika u dobi od 16 ili više godina u dozama od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti s obzirom na učestalost parcijalnih napadaja tijekom 28 dana

Ispitivanje	Placebo	Brivaracetam *Statistički značajno (p-vrijednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Ispitivanje br. 1253⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	NP	22,0* (p=0,0040)	~	~
Ispitivanje br. 1252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	9,2 (p=0,0274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,0097)	~
Ispitivanje br. 1358				
	n=259		n=252	n=249
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	21,6	~	38,9 (p<0,001)	37,8 (p<0,001)
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

~ Doza na kojoj nije provedeno ispitivanje

* Statistički značajno

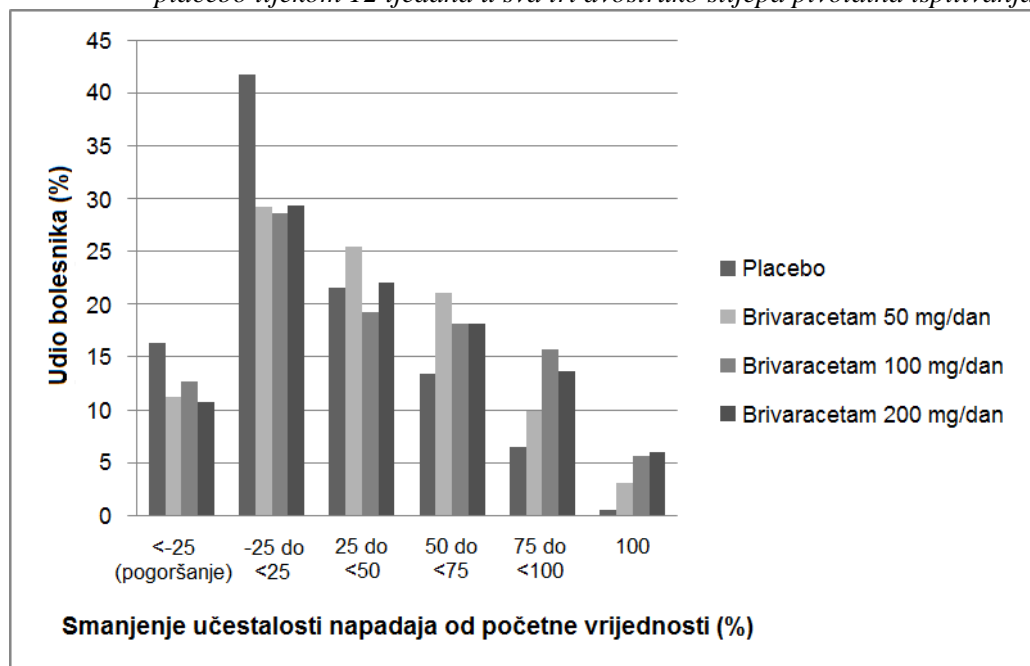
⁽¹⁾ Približno 20% bolesnika istodobno se liječilo levetiracetamom

⁽²⁾ Primarni ishod za ispitivanje br. 1252 nije postigao statističku značajnost prema sekvencijalnom testu. Doza od 100 mg/dan je bila nominalno značajna.

U kliničkim je ispitivanjima smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo bilo veće uz dozu od 100 mg/dan nego uz dozu od 50 mg/dan. Osim o dozi ovisnih povećanja incidencije somnolencije i umora, doze brivaracetama od 50 mg/dan i 100 mg/dan imale su sličan sigurnosni profil, uključujući nuspojave povezane sa SŽS-om i one kod dugoročne primjene.

Slika 1 prikazuje postotak bolesnika (osim onih istodobno liječenih levetiracetamom) prema kategoriji smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja tijekom 28 dana u odnosu na početnu vrijednost u sva 3 ispitivanja. Bolesnici s povećanjem učestalosti parcijalnih napadaja za više od 25% prikazani su slijeva i označeni izrazom “pogoršanje”. Bolesnici koji su ostvarili poboljšanje u vidu smanjenja početne učestalosti parcijalnih napadaja prikazani su u 4 kategorije posve zdesna. Postotak bolesnika u kojih se učestalost parcijalnih napadaja smanjila za najmanje 50% iznosio je 20,3% uz placebo, 34,2% uz dozu od 50 mg/dan, 39,5% uz dozu od 100 mg/dan i 37,8% uz dozu od 200 mg/dan.

Slika 1: Udio bolesnika prema kategoriji odgovora s obzirom na napadaje uz brivaracetam i placebo tijekom 12 tjedana u sva tri dvostruko slijepa pivotalna ispitivanja



U analizi objedinjenih podataka iz triju pivotalnih ispitivanja nisu primijećene razlike u djelotvornosti (koja se određivala kao stopa bolesnika s odgovorom od 50%) unutar raspona doza od 50 mg/dan do 200 mg/dan kada se brivaracetam kombinirao s inducirajućim ili neinducirajućim antiepilepticima. U kliničkim je ispitivanjima 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) bolesnika liječenih dozom od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan bilo bez napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika koji su primali placebo.

Poboljšanje medijana postotnog smanjenja učestalosti napadaja tijekom 28 dana među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali napadaje tipa IC (sekundarno generalizirani toničko-klonički napadaji) primijećeno je u (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) i 82,1% (n=75) bolesnika liječenih brivaracetamom u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, u odnosu na 33,3% (n=115) bolesnika koji su primali placebo.

Nije utvrđena djelotvornost brivaracetama u monoterapiji. Ne preporučuje se primjena brivaracetama u monoterapiji.

Liječenje levetiracetamom

U dvama randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3, levetiracetam se primjenjivao kao istodobni antiepileptik u približno 20% bolesnika. Iako je broj ispitanika ograničen, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo što može biti odraz natjecanja za SV2A vezno mjesto. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću.

U trećem ispitivanju, unaprijed specificirana analiza dokazala je djelotvornost u odnosu na placebo za 100 mg/dan i 200 mg/dan u bolesnika koji su prethodno bili izloženi levetiracetamu. U tih bolesnika opažena je niža djelotvornost u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni levetiracetamom vjerojatno zbog većeg broja prethodno primjenjenih antiepileptika i veće početne učestalosti napadaja.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Tri pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja uključivala su 38 starijih bolesnika u dobi od 65 do 80 godina. Iako su podaci ograničeni, djelotvornost je bila usporediva s onom u mlađih ispitanika.

Otvoreni nastavci ispitivanja

Iz svih je ispitivanja 81,7% bolesnika koji su dovršili sudjelovanje u randomiziranim ispitivanjima bilo uključeno u njihove dugoročne otvorene nastavke. Od trenutka uključivanja u randomizirana ispitivanja, 5,3% ispitanika izloženih brivaracetamu tijekom 6 mjeseci (n=1500) bilo je bez napadaja, a isto je zabilježeno i u 4,6% ispitanika izloženih lijeku tijekom 12 mjeseci (n=1188) te 3,7% onih koji su mu bili izloženi tijekom 24 mjeseca (n=847). Međutim, kako je visok udio ispitanika (26%) zbog nedostatka djelotvornosti prekinuo s otvorenim ispitivanjima, moguće je da se pojavila pristranost odabira zbog boljeg odgovora bolesnika koji su ostali u ispitivanju od onih koji su prerano prekinuli.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i podnošljivost brivaracetama nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Primjena brivaracetama u tih bolesnika ocjenjivala se u kratkoročnom otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju i otvorenom nastavku ispitivanja koje je još u tijeku, u 152 ispitanika u dobi od 1 mjeseca do 16 godina (vidjeti dio 5.2).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja brivaracetama u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brivaracetam filmom obložene tablete, oralna otopina i otopina za intravensku injekciju pokazuju isti AUC, dok je maksimalna plazmatska koncentracija nešto viša nakon intravenske primjene. Brivaracetam pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, uz malu intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost, a karakterizira je potpuna apsorpcija, vrlo nizak stupanj vezanja za proteine, izlučivanje putem bubrega nakon opsežne biotransformacije te farmakološki neaktivni metaboliti.

Apsorpcija

Brivaracetam se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira, uz apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Medijan t_{max} za tablete uzete bez hrane iznosi 1 sat (t_{max} se kreće u rasponu od 0,25 do 3 sata).

Primjena uz obrok s visokim udjelom masnoća usporila je brzinu apsorpcije (medijan t_{max} iznosio je 3 sata) i snizila maksimalnu plazmatsku koncentraciju brivaracetama (za 37%), dok je opseg apsorpcije ostao nepromijenjen.

Distribucija

Brivaracetam se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi ($\leq 20\%$). Volumen distribucije iznosi 0,5 l/kg, što je vrijednost približno jednaka ukupnoj količini vode u tijelu.

Zbog svoje lipofilnosti (log P), brivaracetam ima visoku prolaznost kroz staničnu membranu (permeabilnost).

Biotransformacija

Brivaracetam se prvenstveno metabolizira hidrolizom amidne skupine, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina (približno 60% eliminacije), te sekundarno putem hidroksilacije na propilnom bočnom lancu (približno 30% eliminacije). Hidrolizi amidne skupine kojom nastaje metabolit u obliku karboksilne kiseline (34% doze u urinu) pridonose hepatična i ekstrahepatična amidaza. U hidroksilaciji brivaracetama *in vitro* posreduje prvenstveno CYP2C19. Oba metabolita dalje se metaboliziraju i tvore zajedničku hidroksilnu kiselinu. *In vivo* je u ljudskih ispitanika s neutralnim mutacijama enzima CYP2C19 stvaranje hidroksi metabolita deseterostruko smanjeno, dok je koncentracija brivaracetama povećana za 22% odnosno 42% u osoba s jednim odnosno oba mutirana alela. Navedena tri metabolita nisu farmakološki aktivna.

Eliminacija

Brivaracetam se prvenstveno eliminira metabolizmom i izlučivanjem urinom. Više od 95% doze, uključujući metabolite, izlučuje se urinom unutar 72 sata nakon primjene. Manje od 1% doze izlučuje se fecesom, a manje od 10% brivaracetama izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom. Terminalni plazmatski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi približno 9 sati. Procjenjuje se da ukupan plazmatski klirens u bolesnika iznosi 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je proporcionalna dozi u rasponu od 10 do najmanje 600 mg.

Interakcije s lijekovima

Brivaracetam se eliminira kroz nekoliko različitih putova, koji uključuju izlučivanje putem bubrega, hidrolizu koja nije posredovana CYP enzimima te oksidacije posredovane CYP enzimima. *In vitro*, brivaracetam nije supstrat ljudskog P-glikoproteina (P-gp) ni proteina rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance proteins*, MRP) 1 i 2, te vjerojatno ni prijenosnog polipeptida organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

Testovi *in vitro* pokazali su da na dispoziciju brivaracetama ne bi trebali značajno utjecati inhibitori CYP enzima (npr. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 i 3A4).

In vitro, brivaracetam nije inhibitor enzima CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ili prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1 u klinički značajnim koncentracijama. *In vitro*, brivaracetam nije inducirao CYP1A2.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

U ispitivanju provedenom u starijih ispitanika (u dobi od 65 do 79 godina; s klirensom kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) koji su primali 400 mg brivaracetama na dan podijeljeno u dvije doze, plazmatski poluvijek brivaracetama u dobnoj skupini od 65 do 75 godina iznosio je 7,9 sati, a u dobnoj skupini > 75 godina 9,3 sata. Plazmatski klirens brivaracetama u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan (0,76 ml/min/kg) onom u mladim, zdravih ispitanika muškog spola (0,83 ml/min/kg) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Ispitivanje provedeno u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² bez potrebe za dijalizom) pokazalo je da je plazmatski AUC brivaracetama bio umjereno povišen (+21%) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike, dok je AUC kiselog, hidroksi i hidroksikiselog metabolita bio povećan 3, 4 odnosno 21 puta. Bubrežni klirens tih neaktivnih metabolita bio je deseterostruko smanjen. Metabolit u obliku hidroksilne kiseline nije uzrokovao nikakve sigurnosne probleme u nekliničkim ispitivanjima. Brivaracetam se nije ispitivao u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Farmakokinetičko ispitivanje u ispitanika s cirozom jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) pokazalo je slična povećanja izloženosti brivaracetamu neovisno o težini bolesti (50%, 57% odnosno 59%) u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u 99 ispitanika u dobi od 1 mjeseca do < 16 godina liječenih brivaracetamom u obliku oralne otopine pokazalo se da su plazmatske koncentracije bile proporcionalne dozi u svim dobnim skupinama. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje pokazalo je da doza od 2,0 mg/kg dvaput na dan daje iste prosječne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kao i doza od 100 mg dvaput na dan u odraslih.

Tjelesna težina

Procjenjuje se da plazmatska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže opada za 40% kroz raspon tjelesne težine od 46 kg do 115 kg. Međutim, to se ne smatra klinički značajnom razlikom.

Spol

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici brivaracetama s obzirom na spol.

Rasa

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno u bolesnika s epilepsijom pokazalo je da rasa (bijela, azijska) nije značajno utjecala na farmakokinetiku brivaracetama. Broj bolesnika drugog etničkog podrijetla bio je ograničen.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Procjenjuje se da EC₅₀ (plazmatska koncentracija brivaracetama kojom se ostvaruje 50% maksimalnog učinka) iznosi 0,57 mg/l. Ta je plazmatska koncentracija nešto viša od medijana izloženosti koji se postiže nakon primjene brivaracetama u dozama od 50 mg/dan. Daljnje smanjenje učestalosti napadaja postiže se povećanjem doze na 100 mg/dan, te dostiže plato pri dozi od 200 mg/dan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakološka ispitivanja pokazala su da su predominantni učinci bili povezani sa SŽS-om (uglavnom prolazna depresija SŽS-a i smanjena spontana lokomotorna aktivnost), primijećeni kod primjene doza višestruko većih (više od 50 puta) od farmakološki aktivne doze brivaracetama od 2 mg/kg. Brivaracetam nije utjecao na funkciju učenja ni pamćenja.

Nalazi koji nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima, ali su opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na psima pri razinama izloženosti sličnima onima koje se postižu uz klinički plazmatski AUC, bili su hepatotoksični učinci (prvenstveno porfirija). Međutim, toksikološki podaci prikupljeni o brivaracetamu i jednom strukturno srodnom spoju ukazuju na to da su se promjene na jetri pasa razvile mehanizmima koji nisu značajni za ljude. Štetne promjene na jetri nisu primijećene u štakora ni majmuna nakon kronične primjene brivaracetama u dozama kojima se postiže izloženost 5 odnosno 42 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC. U majmuna su znakovi u SŽS-u (prostracija, gubitak ravnoteže, nespretni pokreti) primijećeni kod primjene doze 64 puta veće od kliničke vrijednosti C_{max}, ali su oni s vremenom postajali manje primjetni.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ni klastogenu aktivnost. Ispitivanja kancerogenosti nisu ukazala na onkogeni potencijal u štakora, a povećane incidencije hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa smatrale su se posljedicom negenotoksičnog mehanizma djelovanja povezanog s indukcijom jetrenih enzima nalik onoj koju uzrokuje fenobarbiton, za koju se zna da je fenomen specifičan za glodavce.

Brivaracetam nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki te nije pokazao teratogeni potencijal ni u štakora ni u kunića. U kunića je primijećena embriotoksičnost pri dozama brivaracetama koje su bile toksične za majku i kojima se postizala izloženost 8 puta veća od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze. U štakora se pokazalo da brivaracetam prolazi kroz posteljicu i da se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama sličnima majčinim plazmatskim vrijednostima.

Brivaracetam nije pokazao potencijal izazivanja ovisnosti u štakora.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U juvenilnih štakora, razine izloženosti brivaracetamu koje su 6 do 15 puta veće od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze inducirale su štetne učinke na razvoj (tj. smrtnost, kliničke znakove, smanjenje tjelesne težine i smanjenje težine mozga). Nije bilo štetnih učinaka na funkciju SŽS-a, neuropatoloških promjena ni histopatoloških promjena na mozgu. U juvenilnih su pasa promjene inducirane brivaracetamom pri razini izloženosti koja je 6 puta veća od

one koja se postiže uz klinički AUC bile slične onima primijećenima u odraslih životinja. Nije bilo štetnih učinaka ni na jednu od standardnih mjera ishoda za razvoj i sazrijevanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat (trihidrat)
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon razrjeđivanja, otopina brivaracetama za injekciju/infuziju pomiješana sa sredstvima za razrjeđivanje navedenima u dijelu 6.6 fizički je kompatibilna i kemijski stabilna 24 sata kada se čuva u PVC ili poliolefinским vrećicama na temperaturi do 25°C. S mikrobiološkog stanovišta, lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina za injekciju/infuziju od 10 mg/ml pakirana je u staklene bočice (staklo tipa I) deklariranog volumena 6 ml s čepovima od silikonizirane brombutilne gume i aluminijskim/polipropilenskim zaštitnim zatvaračem koji se otkida. Iz jedne bočice za jednokratnu uporabu može se izvući ne manje od 5 ml otopine za injekciju/infuziju.

Jedna kutija sadrži 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj je lijek namijenjen isključivo za jednokratnu uporabu i svu neiskorištenu otopinu treba baciti.

Ako lijek sadrži vidljive čestice ili je promijenio boju, ne smije se primijeniti.

Brivaracetam otopina za injekciju/infuziju fizički je kompatibilna i kemijski stabilna ako se miješa sa sljedećim sredstvima za razrjeđivanje

Sredstva za razrjeđivanje

- otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%)
- otopina glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%)
- otopina Ringerova laktata za injekciju

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/022

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjen RMP treba biti dostavljen:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/002 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/003 100 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 10 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/004 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 10 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA) (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 10 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 25 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/005 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/006 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/007 100 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 25 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 25 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/008 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 25 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA) (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 25 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 25 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 25 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 50 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/009 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/010 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/011 100 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 50 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 50 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/012 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 50 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA)
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 50 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 50 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 50 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 75 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/013 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/014 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/015 100 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 75 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 75 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/016 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 75 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA)
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 75 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 75 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 75 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 100 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/017 14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/018 56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1073/019 100 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 100 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 100 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/020 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 100 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJE PAKIRANJE KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (3 PAKIRANJA OD 56 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA)
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 100 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži umreženu karmelozunatrij, laktozu hidrat i bezvodnu laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(izostavljeno s kutije za pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 100 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 100 mg tablete
brivaracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kalendarski dani: Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA / BOCA

1. NAZIV LIJEKA

Briviact 10 mg/ml oralna otopina
brivaracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 10 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev citrat, karmelozunatrij, metilparahidroksibenzoat (E218), tekući sorbitol i glicerol (E422).

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku. *(samo za kutiju)*

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

300 ml oralne otopine
Upotrijebite štrcaljku za usta od 10 ml, priloženu u pakiranju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Primijenite unutar 5 mjeseci nakon prvog otvaranja boce.
Datum otvaranja *(samo za kutiju)*

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60 (*adresa samo za kutiju*)
B-1070 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/021 oralna otopina sa štrcaljkom za usta od 10 ml

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Briviact 10 mg/ml (*samo za kutiju*)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
brivaracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml oralne otopine za injekciju/infuziju sadrži 10 mg brivaracetama.
Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg brivaracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev acetat (trihidrat) i natrijev klorid.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 mg/5 ml
10 bočica s otopinom za injekciju/infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1073/022

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Briviact 10 mg/ml injekcija/infuzija
brivaracetam
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Briviact 10 mg filmom obložene tablete
Briviact 25 mg filmom obložene tablete
Briviact 50 mg filmom obložene tablete
Briviact 75 mg filmom obložene tablete
Briviact 100 mg filmom obložene tablete
brivaracetam

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Briviact i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Briviact
3. Kako uzimati Briviact
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Briviact
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Briviact i za što se koristi

Što je Briviact

Briviact sadrži djelatnu tvar brivaracetam. Pripada skupini lijekova koji se zovu 'antiepileptici'. Ti se lijekovi koriste za liječenje epilepsije.

Za što se Briviact koristi

- Briviact se koristi u odraslih i adolescenata u dobi od navršених 16 godina za liječenje jedne vrste epilepsije karakterizirane pojavom parcijalnih napadaja uz sekundarnu generalizaciju ili bez nje. Parcijalni napadaji su napadaji koji započinju tako da zahvaćaju samo jednu stranu mozga. Ti se parcijalni napadaji mogu proširiti i zahvatiti veća područja na obje strane mozga – to se naziva sekundarnom generalizacijom. Dobili ste ovaj lijek kako bi se smanjio broj napadaja koje imate. Briviact se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za liječenje epilepsije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Briviact

Nemojte uzimati Briviact:

- ako ste alergični na brivaracetam, druge pirolidonske derivate ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Briviact.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Briviact:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je Briviact razmišljali su o samoozljeđivanju ili

samoubojstvu. Ako u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o tome, odmah se javite svom liječniku.

- ako imate jetrenih tegoba, Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi dozu.

Djeca i mlade osobe

Primjena lijeka Briviact ne preporučuje se u djece i osoba mlađih od 16 godina.

Drugi lijekovi i Briviact

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi Vašu dozu Briviacta ako uzimate sljedeće lijekove:

- rifampicin, lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija.
- gospinu travu, (također poznatu kao *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe i drugih stanja.

Briviact s alkoholom

- Ne preporučuje se kombinirati ovaj lijek s alkoholom.
- Ako pijete alkohol dok uzimate Briviact, negativni učinci alkohola mogu se pojačati.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimati Briviact tijekom trudnoće ili dojenja jer učinci lijeka Briviact na trudnoću i nerođeno dijete ili novorođenče nisu poznati. Ako zatrudnite ili planirate trudnoću, odmah se posavjetujte sa svojim liječnikom.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom jer to može povećati učestalost napadaja, a pogoršanje bolesti može naškoditi djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Tijekom liječenja lijekom Briviact možete osjećati pospanost, omaglicu ili umor.
- Pojava tih učinaka vjerojatnija je na početku liječenja ili nakon povećanja doze.
- Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni rukovati alatima ili strojevima dok ne vidite kako ovaj lijek utječe na Vas.

Briviact sadrži laktozu

Briviact filmom obložene tablete sadrže laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Briviact

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Briviact ćete uzimati zajedno s drugim lijekovima za epilepsiju.

Koliko lijeka uzeti

- Preporučena doza iznosi između 50 mg i 200 mg svaki dan, Vaš liječnik se može odlučiti za prilagodbu Vaše optimalne doze unutar raspona doza.
- Lijek uzmite podijeljen na dvije jednake doze – jednu dozu uzmite ujutro, a drugu navečer, svakoga dana u približno isto vrijeme.

Osobe s jetrenim tegobama

Ako imate jetrenih tegoba, najveća doza koju ćete uzimati bit će 150 mg svaki dan.

Kako uzimati Briviact tablete

- Tablete progutajte cijele, uz čašu tekućine.
- Lijek se može uzimati s hranom ili bez nje.

Koliko dugo uzimati Briviact

Briviact je lijek za dugoročno liječenje – nastavite ga uzimati dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Ako uzmete više lijeka Briviact nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Briviact nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Možete osjećati omaglicu i pospanost.

Ako zaboravite uzeti Briviact

- Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite.
- Nakon toga uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako niste sigurni što učiniti, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Briviact

- Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Naime, prekid liječenja može povećati broj napadaja koje imate.
- Ako liječnik od Vas zatraži da prestanete uzimati ovaj lijek, on će postupno smanjivati dozu. To pomaže spriječiti povratak napadaja ili njihovo pogoršanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- pospanost ili omaglica

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- gripa
- izrazit umor
- konvulzija, vrtoglavica (osjećaj da se sve oko Vas vrti)
- mučnina, povraćanje, zatvor
- depresija, tjeskoba, nesanica, razdražljivost
- infekcije nosa i grla (poput prehlade), kašalj
- smanjen apetit

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- psihotični poremećaj, agresivno ponašanje, razmišljanje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, pokušaj samoozljeđivanja ili samoubojstva, nervozna uzbuđenost (agitacija)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (što se naziva 'neutropenijom') – vidljivo u nalazima krvnih pretraga

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Briviact

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza 'Rok valjanosti' ili blisteru iza 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Briviacet sadrži

Djelatna tvar je brivaracetam.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ili 100 mg brivaracetama.

Drugi sastojci su:

Jezgra

umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, betadeks, bezvodna laktoza, magnezijev stearat

Ovojnica

- 10 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni) alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk
- 25 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni) alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)
- 50 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni) alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172)
- 75 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni) alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)
- 100 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni) alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)

Kako Briviacet izgleda i sadržaj pakiranja

Briviacet 10 mg su bijele do bjelkaste, okrugle, filmom obložene tablete promjera 6,5 mm, s utisnutom oznakom 'u 10' na jednoj strani.

Briviacet 25 mg su sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 8,9 mm x 5,0 mm, s utisnutom oznakom 'u 25' na jednoj strani.

Briviacet 50 mg su žute, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 11,7 mm x 6,6 mm, s utisnutom oznakom 'u 50' na jednoj strani.

Briviacet 75 mg su ljubičaste, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 13,0 mm x 7,3 mm, s utisnutom oznakom 'u 75' na jednoj strani.

Briviacet 100 mg su zeleno-sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 14,5 mm x 8,1 mm, s utisnutom oznakom 'u 100' na jednoj strani.

Briviacet tablete zapakirane su u blister pakiranja uložena u kutije koje sadrže 14, 56 ili 100 x 1 filmom obloženu tabletu ili višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta. Sva su pakiranja dostupna u PVC/PCTFE-aluminij blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 10 234 6800

Sverige

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

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Briviact 10 mg/ml oralna otopina brivaracetam

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Briviact i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Briviact
3. Kako uzimati Briviact
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Briviact
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Briviact i za što se koristi

Što je Briviact

Briviact sadrži djelatnu tvar brivaracetam. Pripada skupini lijekova koji se zovu 'antiepileptici'. Ti se lijekovi koriste za liječenje epilepsije.

Za što se Briviact koristi

- Briviact se koristi u odraslih i adolescenata u dobi od navršениh 16 godina za liječenje jedne vrste epilepsije karakterizirane pojavom 'parcijalnih napadaja uz sekundarnu generalizaciju ili bez nje'. Parcijalni napadaji su napadaji koji započinju tako da zahvaćaju samo jednu stranu mozga. Ti se parcijalni napadaji mogu proširiti i zahvatiti veća područja na obje strane mozga – to se naziva 'sekundarnom generalizacijom'. Dobili ste ovaj lijek kako bi se smanjio broj napadaja koje imate. Briviact se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za liječenje epilepsije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Briviact

Nemojte uzimati Briviact:

- ako ste alergični na brivaracetam, druge pirolidonske derivate ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Briviact.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Briviact:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je Briviact razmišljali su o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o tome, odmah se javite svom liječniku.
- ako imate jetrenih tegoba, Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi dozu.

Djeca i mlade osobe

Primjena lijeka Briviact ne preporučuje se u djece i osoba mlađih od 16 godina.

Drugi lijekovi i Briviact

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi Vašu dozu Briviacta ako uzimate sljedeće lijekove:

- rifampicin, lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija.
- gospinu travu, (također poznatu kao *Hypericum perforatum*) biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe i drugih stanja.

Briviact s alkoholom

- Ne preporučuje se kombinirati ovaj lijek s alkoholom.
- Ako pijete alkohol dok uzimate Briviact, negativni učinci alkohola mogu se pojačati.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimati Briviact tijekom trudnoće ili dojenja jer učinci lijeka Briviact na trudnoću i nerođeno dijete ili novorođenče nisu poznati. Ako zatrudnite ili planirate trudnoću, odmah se posavjetujte sa svojim liječnikom.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom jer to može povećati učestalost napadaja i naškoditi djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Tijekom liječenja lijekom Briviact možete osjećati pospanost, omaglicu ili umor.
- Pojava tih učinaka vjerojatnija je na početku liječenja ili nakon povećanja doze.
- Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni rukovati alatima ili strojevima dok ne vidite kako ovaj lijek utječe na Vas.

Briviact oralna otopina sadrži metilparahidroksibenzoat, natrij i sorbitol

Briviact oralna otopina sadrži:

- metilparahidroksibenzoat (E218) – može uzrokovati alergijske reakcije (koje mogu biti odgođene).
- 1,16 miligrama natrija po mililitru otopine. Ako ste na dijete s niskim unosom natrija, morate to imati na umu.
- sorbitol (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera ili da ih ne možete probaviti, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Briviact

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Briviact ćete uzimati zajedno s drugim lijekovima za epilepsiju.

Koliko lijeka uzeti

- Preporučena doza iznosi između 50 mg i 200 mg svaki dan, Vaš liječnik se može odlučiti za prilagodbu Vaše optimalne doze unutar raspona doza.
- Lijek uzmite podijeljen na dvije jednake doze – jednu dozu uzmite ujutro, a drugu navečer, svakoga dana u približno isto vrijeme.

Osobe s jetrenim tegobama

Ako imate jetrenih tegoba, najveća doza koju ćete uzimati bit će 150 mg svaki dan.

Kako uzimati Briviact oralnu otopinu

- Briviact oralnu otopinu možete uzeti samu ili je možete razrijediti u vodi ili voćnom soku neposredno prije uzimanja.
- Lijek se može uzeti s hranom ili bez nje.

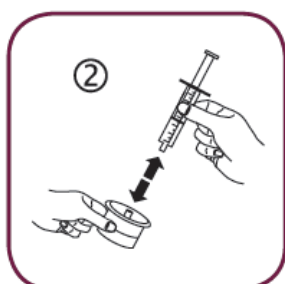
Upute za uporabu za bolesnike/njegovatelje:

- Otvorite bocu: pritisnite zatvarač i okrenite ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (slika 1)



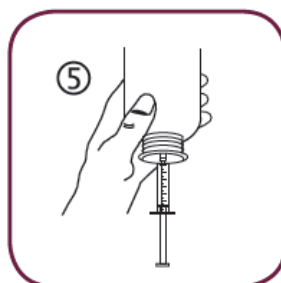
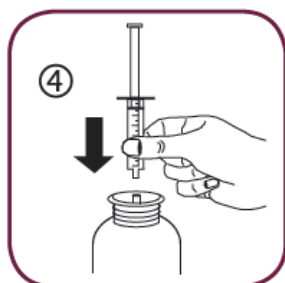
Slijedite ove upute kada prvi put uzimate Briviact:

- Skinite nastavak sa štrcaljke za usta (slika 2).
- Stavite nastavak na vrh boce (slika 3). Provjerite je li dobro pričvršćen. Ne morate ukloniti nastavak nakon uporabe.

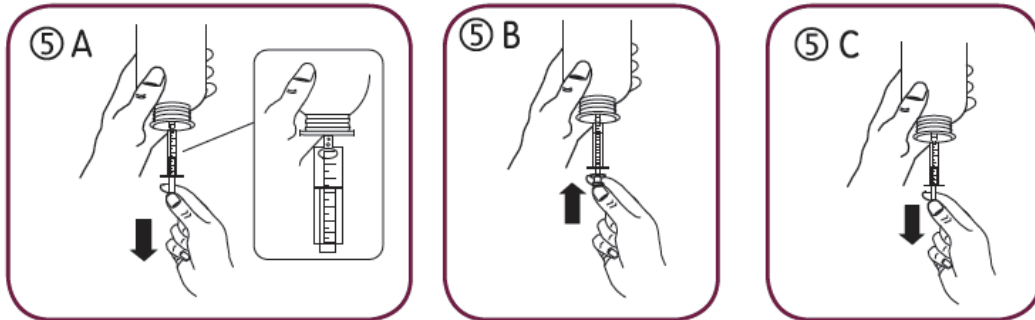


Slijedite ove upute svaki put kada uzimate Briviact:

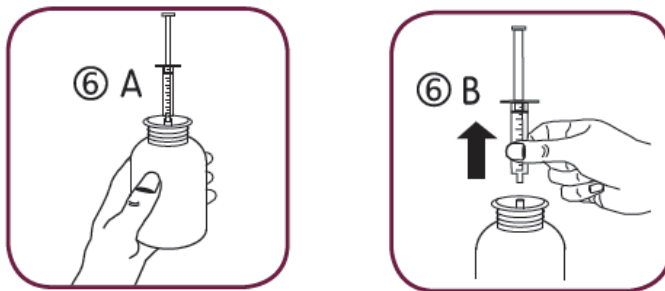
- Uzmite štrcaljku za usta i stavite je na otvor na nastavku (slika 4).
- Preokrenite bocu (slika 5).



- Jednom rukom držite preokrenutu bocu, a drugom rukom napunite štrcaljku za usta.
- Uvucite malu količinu otopine u štrcaljku za usta povlačeći klip prema dolje (slika 5A).
- Zatim pritisnite klip da biste uklonili sve zračne mjehuriće koji bi mogli biti u štrcaljki (slika 5B).
- Povucite klip do oznake na štrcaljki za usta koja označava dozu koju Vam je propisao Vaš liječnik – ona je izražena u mililitrima (ml). (slika 5C)



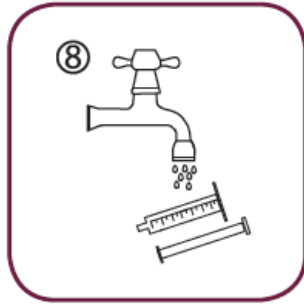
- Okrenite bocu tako da stoji uspravno (slika 6A).
- Odvojite štrcaljku za usta od nastavka (slika 6B).



- Uzmite lijek – pritisnite klip u štrcaljku za usta sve do kraja. Briviact možete uzeti izravno iz štrcaljke za usta. Ako lijek uzimate razrijeđen, istisnite sadržaj štrcaljke za usta u čašu s vodom ili voćnim sokom i popijte svu tekućinu (slika 7).



- Zatvorite bocu plastičnim navojnim zatvaračem.
- Operite štrcaljku za usta samo vodom (slika 8)



Koliko dugo uzimati Briviac

Briviac je lijek za dugoročno liječenje – nastavite ga uzimati dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Ako uzmete više lijeka Briviac nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Briviac nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Možete osjećati omaglicu i pospanost.

Ako zaboravite uzeti Briviac

- Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite.
- Nakon toga uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako niste sigurni što učiniti, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Briviac

- Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Naime, prekid liječenja može povećati broj napadaja koje imate.
- Ako liječnik od Vas zatraži da prestanete uzimati ovaj lijek, on će postupno smanjivati dozu. To pomaže spriječiti povratak napadaja ili njihovo pogoršanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- pospanost ili omaglica

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- gripa
- izrazit umor
- konvulzija, vrtoglavica (osjećaj da se sve oko Vas vrti)
- mučnina, povraćanje, zatvor
- depresija, tjeskoba, nesanica, razdražljivost
- infekcije nosa i grla (poput prehlade), kašalj
- smanjen apetit

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- psihotični poremećaj, agresivno ponašanje, razmišljanje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, pokušaj samoozljeđivanja ili samoubojstva, nervozna uzbuđenost (agitacija)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (što se naziva 'neutropenijom') – vidljivo u nalazima krvnih pretraga

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Briviact

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Primijenite unutar 5 mjeseci nakon prvog otvaranja boce.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Briviact sadrži

Djelatna tvar je brivaracetam.

Jedan mililitar (ml) sadrži 10 miligrama (mg) brivaracetama.

Drugi sastojci su: natrijev citrat, bezvodna citratna kiselina, metilparahidroksibenzoat (E218), karmelozanatrij, sukraloza, tekući sorbitol, glicerol (E422), aroma maline, pročišćena voda.

Kako Briviact izgleda i sadržaj pakiranja

Briviact 10 mg/ml oralna otopina je blago viskozna, bistra, bezbojna do žućkasta tekućina.

Staklena boca lijeka Briviact od 300 ml pakirana je u kutiju koja sadrži štrcaljku za usta od 10 ml i nastavak za štrcaljku.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 10 234 6800

Sverige

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

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju brivaracetam

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Briviact i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Briviact
3. Kako primjenjivati Briviact
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Briviact
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Briviact i za što se koristi

Što je Briviact

Briviact sadrži djelatnu tvar brivaracetam. Pripada skupini lijekova koji se zovu 'antiepileptici'. Ti se lijekovi koriste za liječenje epilepsije.

Za što se Briviact koristi

- Briviact se koristi u odraslih i adolescenata u dobi od navršениh 16 godina za liječenje jedne vrste epilepsije karakterizirane pojavom 'parcijalnih napadaja uz sekundarnu generalizaciju ili bez nje'. Parcijalni napadaji su napadaji koji započinju tako da zahvaćaju samo jednu stranu mozga. Ti se parcijalni napadaji mogu proširiti i zahvatiti veća područja na obje strane mozga – to se naziva 'sekundarnom generalizacijom'. Dobili ste ovaj lijek kako bi se smanjio broj napadaja koje imate. Briviact se primjenjuje zajedno s lijekovima za liječenje epilepsije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Briviact

Nemojte primjenjivati Briviact:

- ako ste alergični na brivaracetam, druge pirolidonske derivate ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primjenite Briviact.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primjenite Briviact:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je Briviact razmišljali su o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o tome, odmah se javite svom liječniku.
- ako imate jetrenih tegoba, Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi dozu.

Djeca i mlade osobe

Primjena lijeka Briviact ne preporučuje se u djece i osoba mlađih od 16 godina.

Drugi lijekovi i Briviact

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi Vašu dozu Briviacta ako uzimate sljedeće lijekove:

- rifampicin, lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija.
- gospinu travu, (također poznatu kao *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i tjeskobe i ostalih stanja.

Briviact s alkoholom

- Ne preporučuje se kombinirati ovaj lijek s alkoholom.
- Ako pijete alkohol dok primjenjivate Briviact, negativni učinci alkohola mogu se pojačati.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se primjenjivati Briviact tijekom trudnoće ili dojenja jer učinci lijeka Briviact na trudnoću i nerođeno dijete ili novorođenče nisu poznati. Ako zatrudnite ili planirate trudnoću, odmah se posavjetujte sa svojim liječnikom.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom jer to može povećati učestalost napadaja i naškoditi djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Tijekom liječenja lijekom Briviact možete osjećati pospanost, omaglicu ili umor.
- Pojava tih učinaka vjerojatnija je na početku liječenja ili nakon povećanja doze.
- Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni rukovati alatima ili strojevima dok ne vidite kako ovaj lijek utječe na Vas.

Briviact sadrži natrij

Briviact otopina za injekciju/infuziju sadrži 0,83 mmol (ili 19,14 mg) natrija po bočici. To treba imati na umu u bolesnika na dijete s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati Briviact

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Briviact ćete primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za epilepsiju.

- Kada započnete liječenje lijekom Briviact, uzimat ćete ga kroz usta (u obliku tableta ili oralne otopine) ili ćete ga primjenjivati u obliku injekcije ili infuzije.
- Briviact otopina za injekciju/infuziju koristi se tijekom kraćih vremenskih razdoblja kada ne možete uzimati Briviact kroz usta.
- Briviact za primjenu kroz usta možete zamijeniti otopinom za injekciju/infuziju i obratno.

Koliko ćete lijeka primiti

- Preporučena doza iznosi 50 mg ili 200 mg svaki dan, Vaš liječnik se može odlučiti za prilagodbu Vaše optimalne doze unutar raspona doza.
- Lijek se primjenjuje podijeljen na dvije jednake doze – jedna se primjenjuje ujutro, a druga navečer, svakoga dana u približno isto vrijeme.

Osobe s jetrenim tegobama

Ako imate jetrenih tegoba, najveća doza koju ćete dobiti bit će 150 mg svaki dan.

Kako se Briviact primjenjuje

Briviact će Vam dati liječnik ili medicinska sestra u obliku injekcije ili infuzije u venu. Lijek se polako injicira u venu ili primjenjuje u obliku infuzije (kap po kap) tijekom 15 minuta.

Koliko dugo primjenjivati Briviact

- Vaš će liječnik odlučiti koliko ćete dana primati injekcije ili infuziju.
- Za dugoročno liječenje lijekom Briviact, liječnik će od Vas tražiti da uzimate Briviact tablete ili oralnu otopinu.

Ako primite više lijeka Briviact nego što ste trebali

Ako mislite da ste primili previše lijeka Briviact, odmah to recite svom liječniku.

Ako prestanete primjenjivati Briviact

- Nemojte prestati primjenjivati ovaj lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Naime, prekid liječenja može povećati broj napadaja koje imate.
- Ako liječnik od Vas zatraži da prestanete uzimati ovaj lijek, on će postupno smanjivati dozu. To pomaže spriječiti povratak napadaja ili njihovo pogoršanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- pospanost ili omaglica

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- gripa
- izrazit umor
- konvulzija, vrtoglavica (osjećaj da se sve oko Vas vrti)
- mučnina, povraćanje, zatvor
- bol ili nelagoda na mjestu primjene injekcije ili infuzije
- depresija, tjeskoba, nesanica, razdražljivost
- infekcije nosa i grla (poput prehlade), kašalj
- smanjen apetit

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- psihiotični poremećaj, agresivno ponašanje, razmišljanje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, pokušaj samoozljeđivanja ili samoubojstva, nervozna uzbuđenost (agitacija)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (što se naziva 'neutropenijom') – vidljivo u nalazima krvnih pretraga

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Briviact

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza 'Rok valjanosti' ili bočici iza 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

- Prije injekcije, liječnik ili medicinska sestra mogu razrijediti Briviact. U tom se slučaju on mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Jedna bočica Briviact otopine za injekciju/infuziju smije se upotrijebiti samo jedanput (jednokratna uporaba). Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.
- Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži vidljive čestice i koja nije promijenila boju.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Briviact sadrži

Djelatna tvar je brivaracetam.

- Jedan ml sadrži 10 mg brivaracetama.
- Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg brivaracetama.

Drugi sastojci su: natrijev acetat (trihidrat), ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije.

Kako Briviact izgleda i sadržaj pakiranja

Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju je bistra, bezbojna, sterilna otopina.

Bočica s 5 ml lijeka Briviact 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju pakirana je u kutiju koja sadrži 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 10 234 6800

Sverige

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

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Briviact otopina za injekciju/infuziju može se primijeniti kao bolusna injekcija ili kao infuzija:

- Intravenska bolusna injekcija: može se primijeniti izravno, bez razrjeđivanja
- Intravenska infuzija: može se primijeniti tijekom razdoblja od 15 minuta u kompatibilnom sredstvu za razrjeđivanje

Briviact se može razrijediti sljedećim otopinama: otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), otopinom glukoze za injekcije od 50 mg/ml (5%) ili otopinom Ringerova laktata. Jedna bočica Briviact otopine za injekciju/infuziju smije se upotrijebiti samo jedanput (jednokratna uporaba). Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti (pogledajte dio 3).