

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

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

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

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

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane (tabletki)

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

Briviact 25 mg tabletki powlekane

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

Briviact 50 mg tabletki powlekane

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

Briviact 75 mg tabletki powlekane

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

Briviact 100 mg tabletki powlekane

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

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

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

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

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

\* W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w tym zakresie dawek terapeutycznych.

\*\* W zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów

#### Dorośli

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

#### *Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej*

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

#### *Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg*

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

#### *Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg*

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

#### *Pominięcie dawki*

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

#### *Przerwanie stosowania*

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

Po jednym tygodniu leczenia dawką 50 mg/dobę, w ostatnim tygodniu terapii zaleca się zastosowanie dawki 20 mg/dobę.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat jest ograniczone.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania brywaracetamu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.

Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych, nie ma potrzeby dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

#### Pacjenci pediatryczni w wieku poniżej 2 lat

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

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Myśli i zachowania samobójcze

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

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

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

### Substancje pomocnicze

#### Nietolerancja laktozy

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

#### Zawartość sodu

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Formalne badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Jednoczesne stosowanie z lewetyracetamem*

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

#### *Interakcje z alkoholem*

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

### Interakcje farmakokinetyczne

#### *Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę brywaracetamu*

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

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

#### *Ryfampicyna*

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

#### *Leki przeciwpadaczkowe będące silnymi induktorami enzymów*

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

#### *Inne induktory enzymów*

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

#### *Wpływ brywaracetamu na inne produkty lecznicze*

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

Badania *in vitro* wykazały, że brywaracetam w niewielkim stopniu wpływa hamująco na izoformy CYP450 (lub wcale ich nie hamuje) oprócz CYP2C19. Brywaracetam może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19 (np.: lanzoprazolu, omeprazolu, diazepam). W badaniach *in vitro* brywaracetam nie indukował CYP1A1/2, ale powodował indukcję CYP3A4 i CYP2B6. W warunkach *in vivo* nie zaobserwowano indukcji CYP3A4 (patrz „midazolam” powyżej). Indukcji CYP2B6 nie badano w warunkach *in vivo*, a brywaracetam może zmniejszać stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2B6 (np.: efawirenu). Badania interakcji *in vitro* prowadzone w celu ustalenia potencjalnego hamującego wpływu na białka transportowe, nie wykazały efektów istotnych klinicznie, oprócz wpływu na OAT3. W warunkach *in vitro* brywaracetam hamował OAT3, przy stężeniu inhibitorowym (IC<sub>50</sub>) 42-krotnie większym niż C<sub>max</sub> w największej dawce klinicznej. Brywaracetam w dawce 200 mg/dobę może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OAT3.

#### Leki przeciwpadaczkowe

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

*Tabela 1: Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy brywaracetamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi*

<b>Lek przeciwpadaczkowy</b>	<b>Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie brywaracetamu w osoczu</b>	<b>Wpływ brywaracetamu na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu</b>
------------------------------	---	---

podawany jednocześnie		
Karbamazepina	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Karbamazepina - brak Epoksyd karbamazepiny ↑ (patrz niżej). Brak konieczności modyfikacji dawki.
Klobazam	Brak danych	Brak
Klonazepam	Brak danych	Brak
Lakozamid	Brak danych	Brak
Lamotrygina	Brak	Brak
Lewetyracetam	Brak	Brak
Okskarbazepina	Brak	Brak (pochodna monohydroksylowa, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak
Fenytoina	AUC 21% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalina	Brak danych	Brak
Topiramant	Brak	Brak
Kwas walproinowy	Brak	Brak
Zonisamid	Brak danych	Brak

<sup>a</sup> na podstawie badania, w którym podawano większe niż lecznicze dawki brywaracetamu, wynoszące 400 mg /dobę

### *Karbamazepina*

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

### Doustne środki antykoncepcyjne

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

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

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

### Ciąża

#### *Ogólne zagrożenia związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi*

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

#### *Ryzyko związane z brywaracetamem*

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

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

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej, działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie analizy bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w trzech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów w wieku  $\geq 16$  lat oraz zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

<sup>(1)</sup> Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

## Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

## Dzieci i młodzież

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

Dodatkowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci była nadmierna aktywność psychoruchowa (4,7%).

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

## Pacjenci w podeszłym wieku:

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

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania brywaracetamu u ludzi jest ograniczone. Senność i zawroty głowy zgłoszono w przypadku zdrowego pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1400 mg brywaracetamu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu: nudności, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego), zaburzenia równowagi, lęk, zmęczenie, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja i myśli samobójcze. Na ogół działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi.

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

n = przydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku

~ dawka nie była badana

\* Istotność statystyczna

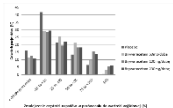
<sup>(1)</sup> Około 20% pacjentów stosowało jednocześnie lewetyracetam.

<sup>(2)</sup> Główny wynik w przypadku badania N01252 nie osiągnął istotności statystycznej na podstawie procedury testowania sekwencyjnego. Dawka 100 mg/dobę była teoretycznie istotna.

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

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

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



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

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

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

#### Leczenie z lewetyracetamem

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

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

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

### *Otwarte badania rozszerzone*

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

U pacjentów obserwowanych w otwartych badaniach rozszerzonych przez okres do 8 lat, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkotrwałych badaniach z kontrolą placebo.

### Dzieci i młodzież

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

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

Brywaracetam jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 100%. Mediana wartości  $t_{max}$  w przypadku tabletek przyjmowanych bez pokarmu wynosi 1 godzinę (zakres  $t_{max}$  od 0,25 do 3 h).

Podanie z posiłkiem bogatym w tłuszcze spowalniało tempo wchłaniania (mediana wartości  $t_{max}$  3 h) i zmniejszało maksymalne stężenie brywaracetamu w osoczu (37% niższe), podczas gdy stopień wchłaniania pozostał niezmienny.

### Dystrybucja

Brywaracetam słabo ( $\leq 20\%$ ) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg, jest to wartość zbliżona do objętości dystrybucji całkowitej wody w organizmie.

Ze względu na swe lipofilne właściwości (Log P) brywaracetam łatwo przenika przez błony komórkowe.

### Metabolizm

Brywaracetam jest metabolizowany przede wszystkim w drodze hydrolizy części amidowej do postaci odpowiadającej kwasowi karboksylowemu (około 60% eliminacji) oraz w drodze hydroksylacji bocznego łańcucha propylowego (około 30% eliminacji). Hydroliza części amidowej, w wyniku której powstaje metabolit kwasu karboksylowego (34% dawki w moczu), zachodzi przy udziale amidazy wątrobowej i pozawątrobowej. W warunkach *in vitro* w hydroksylacji brywaracetamu uczestniczy głównie CYP2C19. Oba metabolity są metabolizowane dalej, tworząc powszechnie występujący kwas hydroksylowy powstały głównie poprzez hydroksylację bocznego łańcucha propylowego kwasu karboksylowego (głównie przy udziale CYP2C9).

*In vivo* u ludzi, u których występują nieaktywne mutacje CYP2C19, wytwarzanie hydroksymetabolitu jest 10-krotnie zmniejszone, a stężenie samego brywaracetamu wzrasta o około 22% lub 42% u osób z jednym lub dwoma zmutowanymi allelami. Te trzy metabolity nie są aktywne farmakologicznie.

### Eliminacja

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

### Liniowość

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

### Interakcje z produktami leczniczymi

Brywaracetam jest wydalany z organizmu wieloma szlakami, w tym przez nerki, drogą hydrolizy, w której nie pośredniczy CYP oraz drogą utleniania z udziałem CYP. W warunkach *in vitro* brywaracetam nie był substratem ludzkiej P-glikoproteiny (P-gp) ani białek oporności wielolekowej (MRP) 1 i 2, ani prawdopodobnie polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory CYP (np.: CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4) nie powinny znacząco wpływać na dystrybucję brywaracetamu.

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

W badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku (65 do 79 lat; z klirensiem kreatyniny od 53 do 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) przyjmujących brywaracetam w dawce dobowej 400 mg w dwóch dawkach podzielonych, okres półtrwania brywaracetamu w osoczu wyniósł 7,9 godziny oraz 9,3 godziny w grupach, odpowiednio, od 65 do 75 lat oraz >75 lat. Klirens osoczowy brywaracetamu w fazie stacjonarnej był podobny (0,76 ml/min/kg mc.) do obserwowanego u młodych, zdrowych ochotników płci męskiej (0,83 ml/min/kg mc.) (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bez konieczności dializy) wykazano, że wartość AUC brywaracetamu w osoczu umiarkowanie się zwiększyła (+21%) w porównaniu do wartości u zdrowych osób z grupy kontrolnej, podczas gdy wartość AUC metabolitów kwasowego, hydroksylowego i hydroksykwasowego wzrosła, odpowiednio, 3-, 4- i 21-krotnie. Klirens nerkowy tych nieaktywnych metabolitów zmniejszył się 10-krotnie. W przypadku metabolitu hydroksykwasowego w badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem. Brywaracetamu nie badano u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Masa ciała*

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

#### *Płeć*

Brak klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce brywaracetamu zależnych od płci.

#### *Rasa*

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

#### *Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne*

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

### Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym z 3-tygodniowym okresem oceny oraz cotygodniowym ustalonym zwiększaniem dawki, ze stosowaniem brywaracetamu w roztworze doustnym oceniono

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Brywaracetam nie wykazywał właściwości uzależniających u szczurów.

#### Badania dotyczące młodych zwierząt

U młodych szczurów poziom ekspozycji przekraczający od 6 do 15 razy kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej, ma niekorzystny wpływ na rozwój (tj. umieralność, objawy kliniczne, zmniejszenie masy ciała i mniejsza masa mózgu). Nie zaobserwowano niekorzystnego

wpływu na czynność OUN oraz wyniki badań neuropatologicznych i histopatologicznych mózgu. U młodych psów zmiany wywołane przez brywaracetam po ekspozycji 6-krotnie przekraczającej kliniczną wartość AUC, były podobne do obserwowanych u zwierząt dorosłych. Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu w przypadku żadnego ze standardowych punktów końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń

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

#### Otoczka

##### Briviact 10 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol (3350)  
Talk

##### Briviact 25 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol (3350)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

##### Briviact 50 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol (3350)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

##### Briviact 75 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol (3350)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

### Briviact 100 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol (3350)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Briviact 10 mg tabletki powlekane

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

### Briviact 25 mg tabletki powlekane

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

### Briviact 50 mg tabletki powlekane

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

### Briviact 75 mg tabletki powlekane

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

### Briviact 100 mg tabletki powlekane

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 10 mg/ml roztwór doustny

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml zawiera 10 mg brywaracetamu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 168 mg sorbitolu (E420), 1 mg metylu parahydroksybenzoesu (E218) i maksymalnie 5,5 mg glikolu propylenowego (E1520).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór doustny.

Lekko lepki, przejrzysty roztwór, bezbarwny do żółtawego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

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

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

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

\* W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w tym zakresie dawek terapeutycznych.

\*\* W zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów

#### *Dorośli*

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

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej*

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

##### *Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg*

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

##### *Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg*

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

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

$$\text{Objętość do podania (ml)} = [\text{masa ciała (kg)} \times \text{dawka dobową (mg/kg mc./dobę)}] \times 0,05$$

Z produktem leczniczym Briviact w postaci roztworu doustnego dostarczane są:

- strzykawkę o pojemności 5 ml (niebieska podziałka) z podziałką co 0,1 ml (każda podziałka 0,1 ml odpowiada 1 mg brywaracetamu). W zakresie od 0,25 ml do 5 ml zaznaczone są dodatkowe podziałki odpowiadające 0,25 ml i 0,75 ml;
- strzykawkę o pojemności 10 ml (czarna podziałka) z podziałką co 0,25 ml (każda podziałka 0,25 ml odpowiada 2,5 mg brywaracetamu).

Lekarz powinien poinstruować pacjenta, jaką wybrać strzykawkę.

Jeżeli obliczona dawka do jednorazowego podania wynosi 5 mg (0,5 ml) i więcej, ale maksymalnie 50 mg (5 ml), należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 5 ml.

Jeżeli obliczona dawka do podania wynosi więcej niż 50 mg (5 ml), należy użyć większej strzykawki doustnej o pojemności 10 ml.

Obliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższej podziałki. Jeżeli obliczona dawka wypada dokładnie między dwiema podziałkami, należy wybrać większą wartość.

W tabeli poniżej podano przykładowe objętości roztworu doustnego do przyjęcia w zależności od zalecanej dawki i masy ciała. Objętość roztworu doustnego należy obliczyć na podstawie dokładnej masy ciała dziecka.

Uwaga: dawki są ograniczone do dostępnych podziałek na strzykawkach. Na przykład jeżeli pacjent wymaga dawki wynoszącej 2,15 ml, stosowaną objętość należy zaokrąglić w górę do 2,2 ml, ponieważ za pomocą strzykawki o pojemności 5 ml można podać tylko 2,1 ml albo 2,2 ml. Objętość 1,13 ml należy natomiast zaokrąglić w dół do podawanej objętości wynoszącej 1,1 ml.

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

<b>Objętości roztworu doustnego do jednorazowego podania u młodzieży i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg</b>				
<b>Przepisana dawka</b>	<i>Dla dawki 1 mg/kg mc./dobę</i> <b>0,05 ml/kg mc./podanie</b> (co odpowiada 0,5 mg/kg mc./podanie)	<i>Dla dawki 2 mg/kg mc./dobę</i> <b>0,1 ml/kg mc./podanie</b> (co odpowiada 1 mg/kg mc./podanie)	<i>Dla dawki 3 mg/kg mc./dobę</i> <b>0,15 ml/kg mc./podanie</b> (co odpowiada 1,5 mg/kg mc./podanie)	<i>Dla dawki 4 mg/kg mc./dobę</i> <b>0,2 ml/kg mc./podanie</b> (co odpowiada 2 mg/kg mc./podanie)
<b>Zalecana strzykawka</b>	<b>5 ml</b>		<b>5 ml lub 10 ml*</b>	
<b>Masa ciała</b>	<b>Podawana objętość</b>		<b>Podawana objętość</b>	
20 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)
25 kg	1,25 ml (12,5 mg)	2,5 ml (25 mg)	3,75 ml (37,5 mg)	5 ml (50 mg)
30 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml* (60 mg)
35 kg	1,75 ml (17,5 mg)	3,5 ml (35 mg)	5,25 ml* (52,5 mg)	7 ml* (70 mg)
40 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml* (60 mg)	8 ml* (80 mg)

45 kg	2,25 ml (22,5 mg)	4,5 ml (45 mg)	6,75 ml* (67,5 mg)	9 ml* (90 mg)
* W przypadku objętości powyżej 5 ml i nie większej niż 10 ml należy poinstruować pacjenta, aby używał strzykawki doustnej o pojemności 10 ml.				

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

#### *Pominięcie dawki*

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

#### *Przerwanie stosowania*

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

Po jednym tygodniu leczenia dawką 50 mg/dobę, w ostatnim tygodniu terapii zaleca się zastosowanie dawki 20 mg/dobę.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat jest ograniczone.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania brywaracetamu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.

Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych nie ma potrzeby dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

### *Pacjenci pediatryczni w wieku poniżej 2 lat*

Dotychczas nie ustalono skuteczności stosowania brywaracetamu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat.

Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednakże nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

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

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

Instrukcję użycia zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Myśli i zachowania samobójcze

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

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

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

#### Substancje pomocnicze

##### *Zawartość sodu*

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

##### *Nietolerancja fruktozy*

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

##### *Składniki, które mogą powodować nietolerancję*

Roztwór doustny zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Brywaracetam, roztwór doustny zawiera glikol propylenowy (E1520).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Formalne badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### Interakcje farmakodynamiczne

### *Jednoczesne stosowanie z lewetyracetamem*

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

### *Interakcje z alkoholem*

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

### Interakcje farmakokinetyczne

#### *Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę brywaracetamu*

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

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

#### *Ryfampicyna*

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

#### *Leki przeciwpadaczkowe będące silnymi induktorami enzymów*

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

#### *Inne induktory enzymów*

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

#### *Wpływ brywaracetamu na inne produkty lecznicze*

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

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

Badania interakcji *in vitro*, prowadzone w celu ustalenia potencjalnego hamującego wpływu na białka transportowe, nie wykazały efektów istotnych klinicznie, oprócz wpływu na OAT3. W warunkach *in vitro* brywaracetam hamował OAT3, przy stężeniu inhibitorowym (IC<sub>50</sub>) 42-krotnie większym niż C<sub>max</sub>, w największej dawce klinicznej. Brywaracetam w dawce 200 mg/dobę może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OAT3.

### Leki przeciwpadaczkowe

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

*Tabela 1: Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy brywaracetamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi*

<b>Lek przeciwpadaczkowy podawany jednocześnie</b>	<b>Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie brywaracetamu w osoczu</b>	<b>Wpływ brywaracetamu na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu</b>
Karbamazepina	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Karbamazepina - brak Epoksyd karbamazepiny ↑ (patrz niżej). Brak konieczności modyfikacji dawki.
Klobazam	Brak danych	Brak
Klonazepam	Brak danych	Brak
Lakozamid	Brak danych	Brak
Lamotrygina	Brak	Brak
Lewetyracetam	Brak	Brak
Okskarbazepina	Brak	Brak (pochodna monohydroksylowa, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak
Fenytoina	AUC 21% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalina	Brak danych	Brak
Topirammat	Brak	Brak
Kwas walproinowy	Brak	Brak
Zonisamid	Brak danych	Brak

<sup>a</sup> na podstawie badania, w którym podawano większe niż lecznicze dawki brywaracetamu, wynoszące 400 mg /dobę

#### *Karbamazepina*

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

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

#### Doustne środki antykoncepcyjne

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

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

##### Ciąża

###### *Ogólne zagrożenia związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi*

W przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych wykazano, że u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż w ogólnej populacji (około 3%). Obserwowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej; jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu leczenie i (lub) choroba podstawowa są odpowiedzialne za wystąpienie wad.

Przerwanie skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

###### *Ryzyko związane z brywaracetamem*

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

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

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

##### Karmienie piersią

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

## Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej, działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie analizy bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w trzech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów w wieku  $\geq 16$  lat oraz zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

<sup>(1)</sup> Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

Dodatkowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci była nadmierna aktywność psychoruchowa (4,7%).

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania brywaracetamu u ludzi jest ograniczone. Senność i zawroty głowy zgłoszono w przypadku zdrowego pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1400 mg brywaracetamu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu: nudności, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego), zaburzenia równowagi, lęk, zmęczenie, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja i myśli samobójcze. Na ogół działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność brywaracetamu w leczeniu wspomagającym w napadach padaczkowych częściowych (POS, *partial-onset seizures*) potwierdzono w 3 wielośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, z zastosowaniem stałej dawki, w których udział wzięli pacjenci w wieku powyżej 16 lat. Dawka dobową brywaracetamu wynosiła w tych badaniach od 5 do 200 mg/dobę. We wszystkich badaniach zastosowano 8-tygodniowy okres początkowy oraz 12-tygodniowy okres leczenia bez zwiększania dawki. Z 1558 pacjentów otrzymujących badany lek, 1099 podawano brywaracetam. Kryteria włączenia do badania wymagały wystąpienia u pacjentów niekontrolowanych napadów padaczkowych częściowych, pomimo leczenia za pomocą 1 lub 2 jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. U pacjentów musiało wystąpić w okresie początkowym najmniej 8 napadów padaczkowych częściowych. Głównymi punktami końcowymi w badaniach fazy 3 było procentowe zmniejszenie częstości POS w porównaniu do grupy placebo oraz 50% odsetek odpowiedzi z 50% redukcją częstości POS, w porównaniu do wartości wyjściowych.

Lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi najczęściej w momencie włączenia do badania były: karbamazepina (40,6%), lamotrygina (25,2%), walproinian (20,5%), okskarbazepina (16,0%), topiramet (13,5%), fenytoina (10,2%) i lewetyracetam (9,8%). Mediana początkowej częstości występowania napadów w tych 3 badaniach wynosiła 9 napadów w ciągu 28 dni. Średni czas trwania padaczki u pacjentów wynosił 23 lata.

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

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

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

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

n = przydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku

~ dawka nie była badana

\* Istotność statystyczna

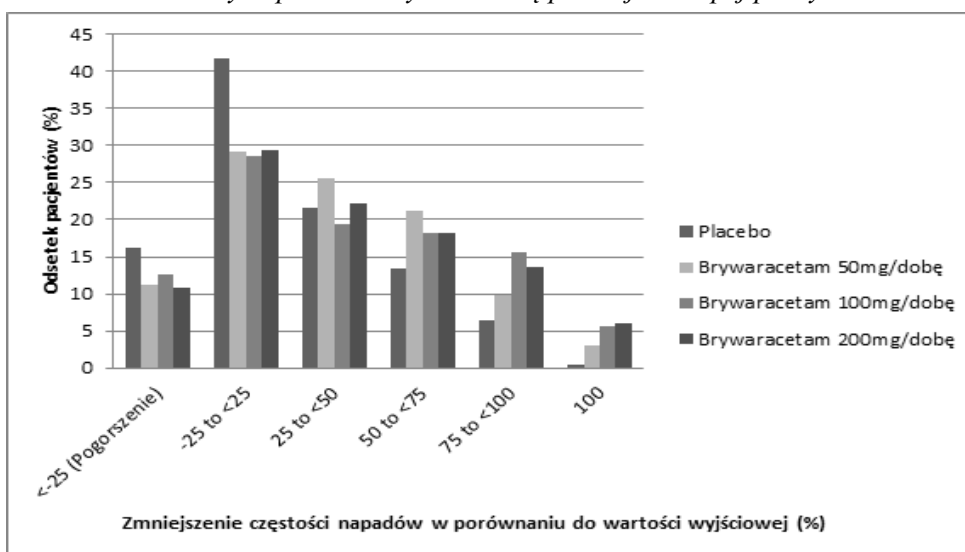
(1) Około 20% pacjentów stosowało jednocześnie lewetyracetam.

(2) Główny wynik w przypadku badania N01252 nie osiągnął istotności statystycznej na podstawie procedury testowania sekwencyjnego. Dawka 100 mg/dobę była teoretycznie istotna.

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

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

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



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

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

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

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

### Leczenie z lewetyracetamem

W dwóch badaniach klinicznych 3 fazy, z randomizacją i kontrolą z użyciem placebo, u 20% pacjentów podawano lewetyracetam, jako lek przeciwpadaczkowy stosowany jednocześnie z brywaracetamem.

Chociaż liczba pacjentów była ograniczona, nie zaobserwowano, by brywaracetam był bardziej skuteczny niż placebo u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewetyracetam, co może wiązać się z współzawodnictwem w miejscu wiązania SV2A. Nie odnotowano innych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji.

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

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

#### *Otwarte badania rozszerzone*

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

U pacjentów obserwowanych w otwartych badaniach rozszerzonych przez okres do 8 lat, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkotrwałych badaniach klinicznych z kontrolą placebo.

### Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

Brywaracetam jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 100%. Mediana wartości  $t_{max}$  w przypadku tabletek przyjmowanych bez pokarmu wynosi 1 godzinę (zakres  $t_{max}$  od 0,25 do 3 h).

Podanie z posiłkiem bogatym w tłuszcze spowalniało tempo wchłaniania (mediana wartości  $t_{max}$  3 h) i zmniejszało maksymalne stężenie brywaracetamu w osoczu (37% niższe), podczas gdy stopień wchłaniania pozostał niezmienny.

### Dystrybucja

Brywaracetam słabo ( $\leq 20\%$ ) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg, jest to wartość zbliżona do objętości dystrybucji całkowitej wody w organizmie.

Ze względu na swe lipofilne właściwości (Log P) brywaracetam łatwo przenika przez błony komórkowe.

## Metabolizm

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

## Eliminacja

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

## Liniowość

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

## Interakcje z produktami leczniczymi

Brywaracetam jest wydalany z organizmu wieloma szlakami, w tym przez nerki, drogą hydrolizy, w której nie pośredniczy CYP oraz drogą utleniania z udziałem CYP. W warunkach *in vitro* brywaracetam nie był substratem ludzkiej P-glikoproteiny (P-gp) ani białek oporności wielolekowej (MRP) 1 i 2, ani prawdopodobnie polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory CYP (np.: CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4) nie powinny znacząco wpływać na dystrybucję brywaracetamu.

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

## Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

W badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku (65 do 79 lat; z klirensiem kreatyniny od 53 do 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) przyjmujących brywaracetam w dawce dobowej 400 mg w dwóch dawkach podzielonych, okres półtrwania brywaracetamu w osoczu wyniósł 7,9 godziny oraz 9,3 godziny w grupach, odpowiednio, od 65 do 75 lat oraz >75 lat. Klirens osoczowy brywaracetamu w fazie stacjonarnej był podobny (0,76 ml/min/kg mc.) do obserwowanego u młodych, zdrowych ochotników płci męskiej (0,83 ml/min/kg mc.) (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bez konieczności dializy) wykazano, że wartość AUC brywaracetamu w osoczu umiarkowanie się zwiększyła (+21%) w porównaniu do wartości u zdrowych osób z grupy kontrolnej, podczas gdy wartość AUC metabolitów kwasowego, hydroksylowego i hydroksykwasowego wzrosła,

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Masa ciała*

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

#### *Płeć*

Brak klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce brywaracetamu zależnych od płci.

#### *Rasa*

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

#### *Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne*

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

#### Dzieci i młodzież

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

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących noworodków.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

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

Brywaracetam nie wykazywał właściwości uzależniających u szczurów.

#### Badania dotyczące młodych zwierząt

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu cytrynian

Kwas cytrynowy bezwodny (do dostosowania pH)

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Kroskarmeloza sodowa

Sukraloza

Sorbitol płynny (E420)

Glicerol (E422)

Smak malinowy (glikol propylenowy (E1520) 90 - 98%)

Woda oczyszczona

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata.

Po pierwszym otwarciu: 8 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

EU/1/15/1073/021

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

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml zawiera 10 mg brywaracetamu.

Każda fiołka 5 ml zawiera 50 mg brywaracetamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań/ infuzji zawiera 3,8 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań/ infuzji (wstrzyknięcie/ infuzja).

Przejrysty, bezbarwny roztwór.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Roztwór brywaracetamu do wstrzykiwań/infuzji dostarcza alternatywną drogę podania w przypadku pacjentów, u których podanie doustne jest tymczasowo niewykonalne. Brak doświadczeń dotyczących dożylnego podawania brywaracetamu dwa razy na dobę przez okres dłuższy niż 4 dni.

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

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

\* W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w tym zakresie dawek terapeutycznych.

\*\* W zależności od oceny lekarza co do potrzeby kontroli napadów

#### *Dorośli*

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

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

#### *Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej*

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

#### *Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg*

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

#### *Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg*

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

#### *Pominięcie dawki*

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

#### *Przerwanie stosowania*

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

połowę co tydzień, aż do osiągnięcia dawki 1 mg/kg mc./dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi poniżej 50 kg) lub 50 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej).

Po jednym tygodniu leczenia dawką 50 mg/dobę, w ostatnim tygodniu terapii zaleca się zastosowanie dawki 20 mg/dobę.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat jest ograniczone.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania brywaracetamu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.

Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych nie ma potrzeby dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

#### *Pacjenci pediatryczni w wieku poniżej 2 lat*

Dotychczas nie ustalono skuteczności stosowania brywaracetamu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat.

Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2, jednakże nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

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

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Myśli i zachowania samobójcze

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

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

#### Substancje pomocnicze

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

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Formalne badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## Interakcje farmakodynamiczne

### *Jednoczesne stosowanie z lewetyracetamem*

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

### *Interakcje z alkoholem*

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

## Interakcje farmakokinetyczne

### *Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę brywaracetamu*

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

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

### *Ryfampicyna*

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

### *Leki przeciwpadaczkowe będące silnymi induktorami enzymów*

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

### *Inne induktory enzymów*

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

### *Wpływ brywaracetamu na inne produkty lecznicze*

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

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

Badania interakcji *in vitro* prowadzone w celu ustalenia potencjalnego hamującego wpływu na białka transportowe, nie wykazały efektów istotnych klinicznie, oprócz wpływu na OAT3. W warunkach *in vitro* brywaracetam hamował OAT3, przy stężeniu inhibitorowym (IC<sub>50</sub>) 42-krotnie większym niż C<sub>max</sub> w największej dawce klinicznej. Brywaracetam w dawce 200 mg/dobę może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OAT3.

### Leki przeciwpadaczkowe

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

*Tabela 1: Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy brywaracetamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi*

<b>Lek przeciwpadaczkowy podawany jednocześnie</b>	<b>Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie brywaracetamu w osoczu</b>	<b>Wpływ brywaracetamu na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu</b>
Karbamazepina	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Karbamazepina - brak Epoksyd karbamazepiny ↑ (patrz niżej). Brak konieczności modyfikacji dawki.
Klobazam	Brak danych	Brak
Klonazepam	Brak danych	Brak
Lakozamid	Brak danych	Brak
Lamotrygina	Brak	Brak
Lewetyracetam	Brak	Brak
Okskarbazepina	Brak	Brak (pochodna monohydroksylowa, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak
Fenytoina	AUC 21% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalina	Brak danych	Brak
Topiramata	Brak	Brak
Kwas walproinowy	Brak	Brak
Zonisamid	Brak danych	Brak

<sup>a</sup> na podstawie badania, w którym podawano większe niż lecznicze dawki brywaracetamu, wynoszące 400 mg /dobę

### *Karbamazepina*

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

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

#### Doustne środki antykoncepcyjne

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

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

##### Ciąża

###### *Ogólne zagrożenia związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi*

W przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych wykazano, że u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż w ogólnej populacji (około 3%). Obserwowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej; jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu, w jakim leczenie i (lub) choroba podstawowa są odpowiedzialne za wystąpienie wad.

Przerwanie skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

###### *Ryzyko związane z brywaracetamem*

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

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

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

##### Karmienie piersią

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

## Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej, działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie analizy bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w trzech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów w wieku  $\geq 16$  lat oraz zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

<sup>(1)</sup> Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

Dodatkowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci była nadmierna aktywność psychoruchowa (4,7%).

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania brywaracetamu u ludzi jest ograniczone. Senność i zawroty głowy zgłoszono w przypadku zdrowego pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1400 mg brywaracetamu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu: nudności, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego), zaburzenia równowagi, lęk, zmęczenie, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja i myśli samobójcze. Na ogół działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność brywaracetamu w leczeniu wspomagającym w napadach padaczkowych częściowych (POS, *partial-onset seizures*) potwierdzono w 3 wielośrodkowych, badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, z zastosowaniem stałej dawki, w których udział wzięli pacjenci w wieku powyżej 16 lat. Dawka dobową brywaracetamu wynosiła w tych badaniach od 5 do 200 mg/dobę. We wszystkich badaniach zastosowano 8-tygodniowy okres początkowy oraz 12-tygodniowy okres leczenia bez zwiększania dawki. Z 1558 pacjentów otrzymujących badany lek, 1099 podawano brywaracetam. Kryteria włączenia do badania wymagały wystąpienia u pacjentów niekontrolowanych napadów padaczkowych częściowych, pomimo leczenia za pomocą 1 lub 2 jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. U pacjentów musiało wystąpić w okresie początkowym co najmniej 8 napadów padaczkowych częściowych. Głównymi punktami końcowymi w badaniach fazy 3 było procentowe zmniejszenie częstości POS w porównaniu do grupy placebo oraz 50% odsetek odpowiedzi z 50% redukcją częstości POS, w porównaniu do wartości wyjściowych.

Lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi najczęściej w momencie włączenia do badania były: karbamazepina (40,6%), lamotrygina (25,2%), walproinian (20,5%), okskarbazepina (16,0%), topiramata (13,5%), fenytoina (10,2%) i lewetyracetam (9,8%). Mediana początkowej częstości występowania napadów w tych 3 badaniach wynosiła 9 napadów w ciągu 28 dni. Średni czas trwania padaczki u pacjentów wynosił 23 lata.

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

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

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

n = przydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku

~ dawka nie była badana

\* Istotność statystyczna

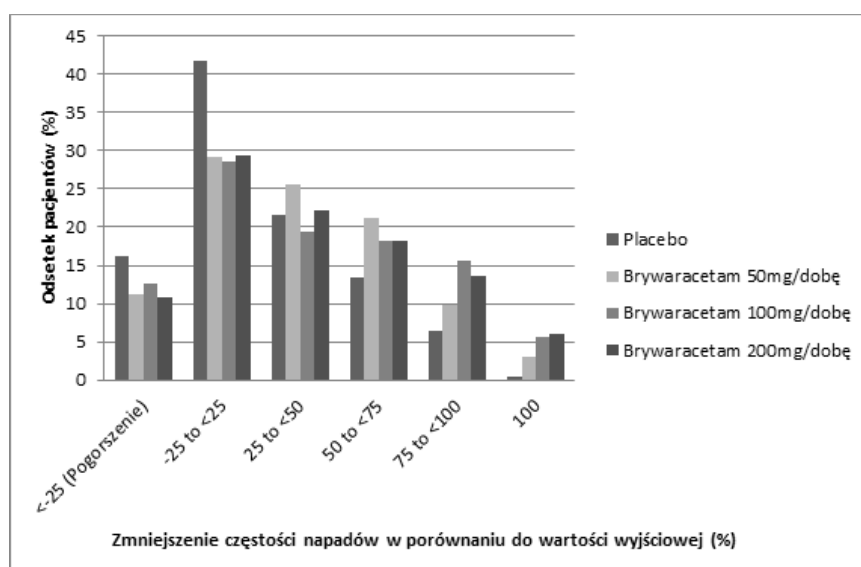
<sup>(1)</sup> Około 20% pacjentów stosowało jednocześnie lewetyracetam.

<sup>(2)</sup> Główny wynik w przypadku badania N01252 nie osiągnął istotności statystycznej na podstawie procedury testowania sekwencyjnego. Dawka 100 mg/dobę była teoretycznie istotna.

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

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

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



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

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

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

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

### Leczenie z lewetyracetamem

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

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

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

### *Otwarte badania rozszerzone*

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

U pacjentów, obserwowanych w otwartych badaniach rozszerzonych przez okres do 8 lat, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkotrwałych badaniach klinicznych z kontrolą placebo.

### Dzieci i młodzież

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

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

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Wchłanianie

Brywaracetam jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 100%. Mediana wartości  $t_{max}$  w przypadku tabletek przyjmowanych bez pokarmu wynosi 1 godzinę (zakres  $t_{max}$  od 0,25 do 3 h).

Podanie z posiłkiem bogatym w tłuszcze spowalniało tempo wchłaniania (mediana wartości  $t_{max}$  3 h) i zmniejszało maksymalne stężenie brywaracetamu w osoczu (37% niższe), podczas gdy stopień wchłaniania pozostał niezmienny.

### Dystrybucja

Brywaracetam słabo ( $\leq 20\%$ ) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg, jest to wartość zbliżona do objętości dystrybucji całkowitej wody w organizmie.

Ze względu na swe lipofilne właściwości (Log P) brywaracetam łatwo przenika przez błony komórkowe.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniowość

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

### Interakcje z produktami leczniczymi

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

(MRP) 1 i 2, ani prawdopodobnie polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory CYP (np.: CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4) nie powinny znacząco wpływać na dystrybucję brywaracetamu.

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

W badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku (65 do 79 lat; z klirensiem kreatyniny od 53 do 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) przyjmujących brywaracetam w dawce dobowej 400 mg w dwóch dawkach podzielonych, okres półtrwania brywaracetamu w osoczu wyniósł 7,9 godziny oraz 9,3 godziny w grupach, odpowiednio, od 65 do 75 lat oraz >75 lat. Klirens osoczowy brywaracetamu w fazie stacjonarnej był podobny (0,76 ml/min/kg mc.) do obserwowanego u młodych, zdrowych ochotników płci męskiej (0,83 ml/min/kg mc.) (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bez konieczności dializy) wykazano, że wartość AUC brywaracetamu w osoczu umiarkowanie się zwiększyła (+21%) w porównaniu do wartości u zdrowych osób z grupy kontrolnej, podczas gdy wartość AUC metabolitów kwasowego, hydroksylowego i hydroksykwasowego wzrosła, odpowiednio, 3-, 4- i 21-krotnie. Klirens nerkowy tych nieaktywnych metabolitów zmniejszył się 10-krotnie. W przypadku metabolitu hydroksykwasowego w badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem. Brywaracetamu nie badano u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Masa ciała*

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

#### *Płeć*

Brak klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce brywaracetamu zależnych od płci.

#### *Rasa*

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

#### *Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne*

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

## Dzieci i młodzież

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

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących noworodków.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

Brywaracetam nie wykazywał właściwości uzależniających u szczurów.

## Badania dotyczące młodych zwierząt

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu nie można mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

Brywaracetam, roztwór do wstrzykiwań/ infuzji wykazał przez 24 godziny chemiczną i fizyczną stabilność po rozcieńczeniu rozpuszczalnikami wymienionymi w punkcie 6.6 przechowywany w opakowaniach PCV lub workach poliolefinowych w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi być zużyty natychmiast po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu spoczywają na użytkowniku.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Przechowywanie produktu leczniczego po rozcieńczeniu: patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Każde pudełko tekturowe zawiera 10 fiołek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania, należy pozbyć się pozostałości niez użytkego roztworu.

Produkt leczniczy zawierający widoczne zmętnienia lub o zmienionej barwie nie powinien być stosowany.

Brywaracetam roztwór do wstrzykiwań/ infuzji jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie w przypadku zmieszania z wymienionymi poniżej rozcieńczalnikami

Rozcieńczalniki:

- sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań,
- glukoza 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań,
- płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

EU/1/15/1073/022

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

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 10 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg brywaracetamu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 10 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviac 10 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA NA BLISTRZE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 10 mg tabletki  
brywaracetam

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

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

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 25 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg brywaracetamu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 25 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviac 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviac 25 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Etykieta na blistrze**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 25 mg tabletki  
brywaracetam

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

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

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 50 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg brywaracetamu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE' A**

briviact 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 50 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviac 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviac 50 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA NA BLISTRZE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 50 mg tabletki  
brywaracetam

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

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

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briviact 75 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg brywaracetamu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 75 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 75 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviac 75 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviac 75 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 75 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA NA BLISTRZE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 75 mg tabletki  
brywaracetam

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

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

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 100 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**OPAKOWANIE ZBIORCZE – PUDEŁKO TEKTUROWE (Z „BLUE BOX”)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 100 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę powlekana zawiera 100 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 100 mg tabletki powlekane  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

briviact 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA NA BLISTRZE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviact 100 mg tabletki  
brywaracetam

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

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

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE/ BUTELKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviac 10 mg/ml roztwór doustny  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy 1 ml roztworu doustnego zawiera 10 mg brywaracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera płynny sorbitol (E420), glikol propylenowy (E1520) i metylu parahydroksybenzoesan (E218).

Dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta. *(Dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)*

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

300 ml

Opakowanie zawiera dwie strzykawki doustne (5 ml i 10 ml) i dwa łączniki strzykawk. Należy zapytać lekarza prowadzącego, której strzykawki użyć.

Strzykawki 10 ml i 5 ml *(kolorowe symbole wyłącznie na opakowaniu zewnętrznym)*

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Zużyć w ciągu 8 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

Data otwarcia butelki *(Dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)*

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60 *(adres wyłącznie na opakowaniu zewnętrznym)*

B-1070 Bruxelles

Belgia *(nazwa i adres do zamieszczenia wyłącznie na opakowaniu zewnętrznym, logo na pudełku tekturowym i etykiecie)*

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1073/021

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

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

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

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

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

*(Dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)*

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Briviac 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji  
brywaracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1073/022

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

*Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.*

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

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

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

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

50 mg/5 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

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

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

#### Co to jest lek Briviact

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

#### W jakim celu stosowany jest lek Briviact

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

### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviact

#### **Kiedy nie przyjmować leku Briviact:**

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

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

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Briviact należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

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

### **Dzieci**

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

### **Lek Briviact a inne leki**

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

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ może to wymagać dostosowania dawki leku Briviact:

- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji, lęków i innych zaburzeń.

### **Lek Briviact z alkoholem**

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

Kobiety w wieku rozrodczym powinny omówić z lekarzem kwestię stosowania antykoncepcji.

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

Nie zaleca się stosowania leku Briviact w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Briviact na ciążę i nienarodzone dziecko.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Briviact, ponieważ lek Briviact przechodzi do mleka matki.

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek Briviact zawiera laktozę i sól**

Lek Briviact tabletki powlekane zawiera:

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

### 3. Jak przyjmować lek Briviatc

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

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

#### Jaką dawkę należy przyjąć

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

#### Młodzież, dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osoby dorosłe

- Zalecana dawka wynosi od 25 mg do 100 mg dwa razy na dobę. Po rozpoczęciu leczenia lekarz może modyfikować dawkę w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

#### Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg

- Zalecana dawka wynosi od 0,5 mg do 2 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Po rozpoczęciu leczenia lekarz może modyfikować dawkę w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

#### Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg

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

#### Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Jak przyjmować lek Briviatc w tabletkach

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

#### Jak długo należy przyjmować lek Briviatc

Lek Briviatc jest przeznaczony do długotrwałego przyjmowania – należy stosować go do momentu, kiedy lekarz nie zdecyduje o zaprzestaniu przyjmowania.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Briviatc**

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

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Briviact**

W razie pominięcia dawki, należy jak najszybciej przyjąć opuszczoną dawkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Briviact**

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

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

## **4. Możliwe działania niepożądane**

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

**Bardzo często:** może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- senność lub zawroty głowy.

**Często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób

- grypa
- uczucie silnego zmęczenia
- drgawki, uczucie wirowania (zawroty głowy)
- nudności, zaparcie
- depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
- zakażenia nosa i gardła (jak np. przeziębienie), kaszel
- zmniejszenie apetytu

**Niezbyt często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób

- reakcje alergiczne;
- zaburzenia myślenia i/lub utrata kontaktu z rzeczywistością (zaburzenia psychotyczne), agresja, pobudzenie;
- myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie lub tego próby – w takich przypadkach należy natychmiast poinformować lekarza;
- spadek liczby białych krwinek (neutropenia) – potwierdzony w badaniu krwi.

**Nieznana:** częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- rozległa wysypka z pęcherzami i łuszczenie się skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

#### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci**

**Często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10

- niepokój i nadpobudliwość (nadmierna aktywność psychoruchowa).

## Zgłaszanie działań niepożądanych

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

## 5. Jak przechowywać lek Briviact

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Briviact

Substancją czynną leku jest brywaracetam.

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg lub 100 mg brywaracetamu.

Pozostałe składniki to:

#### Rdzeń

Kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, beta-cyklodekstryna (betadex), laktoza bezwodna, magnezu stearynian

#### Otoczka

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

### Jak wygląda lek Briviact i co zawiera opakowanie

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

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

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

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### **Eesti**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

#### **Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

#### **España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

#### **France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

#### **Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

#### **Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

#### **Österreich**

UCB Pharma GmbH

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

#### **Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

#### **Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

#### **România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

#### **Slovenija**

Medis, d.o.o.

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki.**

**Inne źródła informacji**

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

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Briviac 10 mg/ml roztwór doustny brywaracetam

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

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

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

##### Co to jest lek Briviac

Lek Briviac zawiera substancję czynną – brywaracetam. Należy on do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi. Leki te są stosowane w leczeniu padaczki.

##### W jakim celu stosowany jest lek Briviac

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

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviac

##### **Kiedy nie przyjmować leku Briviac:**

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

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Briviact należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

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

### **Dzieci**

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

### **Lek Briviact a inne leki**

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

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ może to wymagać dostosowania dawki leku Briviact:

- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji, lęków i innych zaburzeń.

### **Lek Briviact z alkoholem**

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

Kobiety w wieku rozrodczym powinny omówić z lekarzem kwestię stosowania antykoncepcji.

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

Nie zaleca się stosowania leku Briviact w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Briviact na ciążę i nienarodzone dziecko.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Briviact, ponieważ lek Briviact przechodzi do mleka matki.

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek Briviact roztwór doustny zawiera metylu parahydroksybenzoosan, sól, sorbitol i glikol propylenowy**

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

niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.

- Glikol propylenowy (E1520): Lek zawiera maksymalnie 5,5 mg glikolu propylenowego w każdym mililitrze.

### 3. Jak przyjmować lek Briviact

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

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

#### Jaką dawkę należy przyjąć

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

Młodzież, dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osoby dorosłe

- Zalecana dawka wynosi od 25 mg do 100 mg dwa razy na dobę. Po włączeniu leczenia lekarz może dokonać modyfikacji dawki w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

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

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

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

Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg

- Zalecana dawka wynosi od 0,5 mg do 2 mg na kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Po włączeniu leczenia lekarz może dokonać modyfikacji dawki w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

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

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

Masa ciała	Dawka w ml (co odpowiada 0,5 mg/kg mc. = 0,05 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 1 mg/kg mc. = 0,1 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 1,5 mg/kg mc. = 0,15 ml/kg mc.)	Dawka w ml (co odpowiada 2 mg/kg mc. = 0,2 ml/kg mc.)
20 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml
25 kg	1,25 ml	2,5 ml	3,75 ml	5 ml
30 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml*
35 kg	1,75 ml	3,5 ml	5,25 ml*	7 ml*
40 kg	2 ml	4 ml	6 ml*	8 ml*
45 kg	2,25 ml	4,5 ml	6,75 ml*	9 ml*
<b>Użyć strzykawki o pojemności 5 ml (niebieska podziałka)</b>			<p><b>W przypadku objętości pomiędzy 0,5 ml i 5 ml należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 5 ml (niebieska podziałka)</b></p> <p><b>* W przypadku objętości powyżej 5 ml i nie większej niż 10 ml należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 10 ml (czarna podziałka)</b></p>	

Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg

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

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

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

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

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

#### Jak przyjmować lek Briviacet, roztwór doustny

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

Instrukcja przygotowania leku do użycia dla pacjenta lub opiekuna:

W pudełku będą znajdować się dwie strzykawki doustne. Lekarz wskaże, której strzykawki należy używać.

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

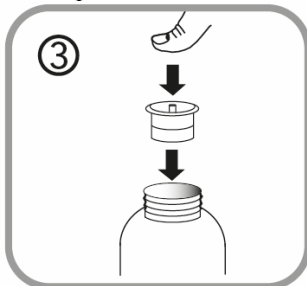
Strzykawka doustna o pojemności 5 ml	Strzykawka doustna o pojemności 10 ml
Strzykawka doustna o pojemności 5 ml ma dwie nakładające się na siebie niebieskie podziałki co 0,25 ml i co 0,1 ml.	Strzykawka doustna o pojemności 10 ml ma czarne podziałki co 0,25 ml.

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



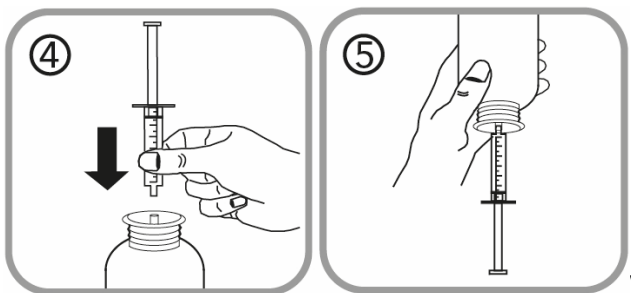
Przed pierwszym użyciem leku Briviacet należy wykonać następujące czynności:

- Oddzielić łącznik od strzykawki doustnej (rysunek 2).
- Wcisnąć łącznik w szyjkę butelki (rysunek 3). Upewnić się, że jest dobrze zamocowany. Nie ma konieczności usunięcia łącznika po zastosowaniu.

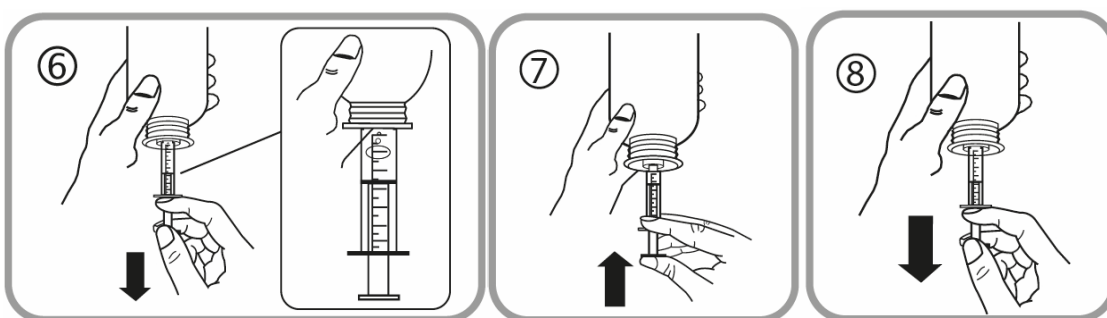


Podczas każdego stosowania leku Briviacet należy wykonać następujące czynności:

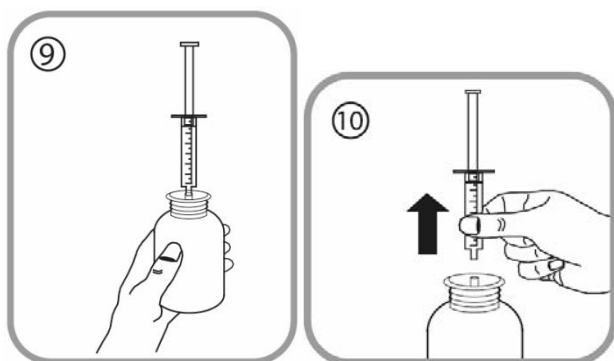
- Wcisnąć strzykawkę doustną w otwór łącznika (rysunek 4).
- Odwrócić butelkę do góry dnem (rysunek 5).



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

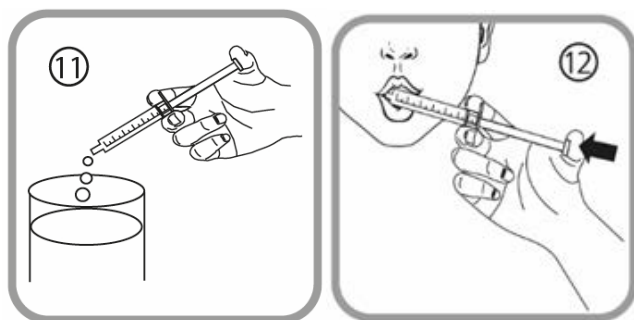


- Odwrócić butelkę (rysunek 9).
- Wyjąć strzykawkę doustną z łącznika (rysunek 10).

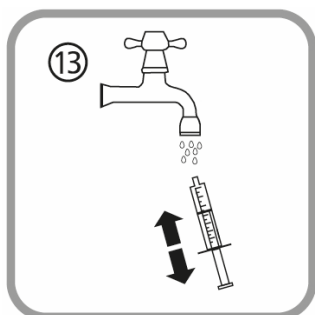


Lek można zażyć na dwa sposoby:

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



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



- Przechowywać butelkę, strzykawkę doustną i ulotkę w pudełku.

### **Jak długo należy przyjmować lek Briviact**

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

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Briviact**

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

### **Pominięcie przyjęcia leku Briviact**

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

### **Przerwanie przyjmowania leku Briviact**

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

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

#### 4. Możliwe działania niepożądane

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

**Bardzo często:** może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- senność lub zawroty głowy.

**Często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób

- grypa
- uczucie silnego zmęczenia
- drgawki, uczucie wirowania (zawroty głowy)
- nudności, zaparcie
- depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
- zakażenia nosa i gardła (np. przeziębienie), kaszel
- zmniejszenie apetytu

**Niezbyt często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób

- reakcje alergiczne;
- zaburzenia myślenia i/lub utrata kontaktu z rzeczywistością (zaburzenia psychotyczne), agresywność, pobudzenie;
- myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie lub tego próby – w takim przypadku należy natychmiast poinformować lekarza;
- spadek liczby białych krwinek (neutropenia) – potwierdzony w badaniu krwi.

#### Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

**Często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10

- niepokój i nadpobudliwość (nadmierna aktywność psychoruchowa).

**Nieznana:** częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- rozległa wysypka z pęcherzami i łuszczenie się skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

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

#### 5. Jak przechowywać lek Briviact

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

#### 6. Zawartość opakowania i inne informacje

##### Co zawiera lek Briviact

Substancją czynną leku jest brywaracetam.

Każdy mililitr (ml) zawiera 10 miligramów (mg) brywaracetamu.

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

#### **Jak wygląda lek Briviact i co zawiera opakowanie**

Lek Briviact 10 mg/ml to lekko lepki roztwór, przejrzysty, bezbarwny do żółtawego.

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

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki.****Inne źródła informacji**

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

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji brywaracetam

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

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

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

##### Co to jest lek Briviact

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

##### W jakim celu stosowany jest lek Briviact

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

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Briviact

##### **Kiedy nie stosować leku Briviact:**

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

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Briviacct należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta występują myśli dotyczące samookaleczenia lub samobójstwa. U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lek Briviacct, wystąpiły myśli dotyczące samookaleczenia lub myśli samobójcze. Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpią takie myśli, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- u pacjenta występują problemy dotyczące wątroby, wówczas lekarz może zdecydować o dostosowaniu dawki.

### **Dzieci**

Leku Briviacct nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

### **Lek Briviacct a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ może to wymagać dostosowania dawki leku Briviacct:

- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji, lęków i innych zaburzeń.

### **Lek Briviacct z alkoholem**

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

Kobiety w wieku rozrodczym powinny omówić z lekarzem kwestię stosowania antykoncepcji.

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

Nie zaleca się stosowania leku Briviacct w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Briviacct na ciążę i nienarodzone dziecko.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Briviacct, ponieważ lek Briviacct przechodzi do mleka matki.

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek Briviacct zawiera sól**

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

## **3. Jak przyjmować lek Briviacct**

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

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

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

#### Jaką dawkę należy przyjąć

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

#### Młodzież, dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz osoby dorosłe

- Zalecana dawka wynosi od 25 mg do 100 mg dwa razy na dobę. Po rozpoczęciu leczenia lekarz może modyfikować dawkę w celu ustalenia najbardziej odpowiedniej dawki dla danego pacjenta.

#### Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do poniżej 50 kg

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

#### Dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg

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

#### Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby:

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

#### Jak jest podawany lek Briviact

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

#### Jak długo należy przyjmować lek Briviact

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

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Briviact**

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

#### **Przerwanie przyjmowania leku Briviact**

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

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

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

**Bardzo często:** może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- senność lub zawroty głowy.

**Często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób

- grypa
- uczucie silnego zmęczenia
- drgawki, uczucie wirowania (zawroty głowy)
- nudności, zaparcie
- ból lub dyskomfort w miejscu podania wstrzyknięcia lub infuzji
- depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
- zakażenia nosa i gardła (np. przeziębienie), kaszel
- zmniejszenie apetytu
- 

**Niezbyt często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób

- reakcje alergiczne;
- zaburzenia myślenia i/lub utrata kontaktu z rzeczywistością (zaburzenia psychiatryczne), agresywność, pobudzenie;
- myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie lub tego próby – w takim przypadku należy natychmiast poinformować lekarza;
- spadek liczby białych krwinek (neutropenia) – potwierdzony w badaniu krwi

**Nieznana:** częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- rozległa wysypka z pęcherzami i łuszczenie się skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

#### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci**

**Często:** może wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10

- niepokój i nadpobudliwość (nadmierna aktywność psychoruchowa)

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## 5. Jak przechowywać lek Briviact

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Briviact

Substancją czynną leku jest brywaracetam.

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

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

### Jak wygląda lek Briviact i co zawiera opakowanie

Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji to przejrzysty, bezbarwny, sterylny roztwór. Briviact 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/ infuzji, fiolka 5 ml, jest pakowany w pudełko tekturowe po 10 fiolek.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

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

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

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

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki.****Inne źródła informacji**

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

**Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego**

Briviact roztwór do wstrzykiwań/ infuzji może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub w infuzji:

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

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

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

#### **ANEKS IV**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji czynnej brywaracetam, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących zespołu Stevensa-Johnsona pochodzących z raportów spontanicznych, w tym w 4 przypadkach z bliskim związkiem czasowym i pozytywnym wynikiem próby odstawienia leku, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC uważa, że związek przyczynowy między brywaracetamem, a zespołem Stevensa-Johnsona jest co najmniej rozsądną możliwością. PRAC stwierdził, że informacje o produktach leczniczych zawierających brywaracetam powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących brywaracetam CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego brywaracetam jako substancję czynną pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.