

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brivaracetam Zentiva 10 mg filmdrasjerte tabletter
Brivaracetam Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter
Brivaracetam Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter
Brivaracetam Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter
Brivaracetam Zentiva 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Brivaracetam Zentiva 10 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg brivaracetam.

Brivaracetam Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg brivaracetam.

Brivaracetam Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg brivaracetam.

Brivaracetam Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg brivaracetam.

Brivaracetam Zentiva 100 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg brivaracetam.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Brivaracetam Zentiva 10 mg filmdrasjerte tabletter
Hver 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg laktose.

Brivaracetam Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter
Hver 25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 99 mg laktose.

Brivaracetam Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter
Hver 50 mg filmdrasjerte tablett inneholder 197 mg laktose.

Brivaracetam Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter
Hver 75 mg filmdrasjerte tablett inneholder 295 mg laktose.

Brivaracetam Zentiva 100 mg filmdrasjerte tabletter
Hver 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 393 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Brivaracetam Zentiva 10 mg filmdrasjerte tabletter
Hvite til off-white, runde, filmdrasjerte tabletter med diameter 5,1 mm, preget med "10" på den ene siden.

Brivaracetam Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter
Grå, ovale, filmdrasjerte tabletter med målene 9,1 mm x 5,1 mm, preget med "25" på den ene siden.

Brivaracetam Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, ovale, filmdrasjerte tabletter med målene 11,8 mm x 6,7 mm, preget med “50” på den ene siden.

Brivaracetam Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Lilla, ovale, filmdrasjerte tabletter med målene 13,1 mm x 7,4 mm, preget med “75” på den ene siden.

Brivaracetam Zentiva 100 mg filmdrasjerte tabletter

Grønn-grå, ovale, filmdrasjerte tabletter med målene 14,7 mm x 8,3 mm, preget med “100” på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Brivaracetam Zentiva er indisert som tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 2 år med epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Legen skal forskrive den legemiddelformen og styrken som egner seg best ut fra vekt og dose.

Anbefalt dosering for voksne, ungdom og barn fra og med 2 år er oppsummert i følgende tabell. Dosen bør fordeles på to like doser, som gis med omtrent 12 timers mellomrom.

Anbefalt startdose	Anbefalt vedlikeholdsdose	Terapeutisk doseområde*
<u>Ungdom og barn som veier 50 kg eller mer, samt voksne</u>		
50 mg/dag (eller 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50 – 200 mg/dag
<u>Ungdom og barn som veier fra 20 kg og opptil 50 kg</u>		
1 mg/kg/dag (opptil 2 mg/kg/dag)**	2 mg/kg/dag	1 – 4 mg/kg/dag
<u>Barn som veier fra 10 kg og opptil 20 kg</u>		
1 mg/kg/dag (opptil 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1 – 5 mg/kg/dag

* Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor dette effektive doseområdet.

** Basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll.

Voksne

Den anbefalte startdosen er enten 50 mg/dag eller 100 mg/dag, basert på legens vurdering av nødvendig reduksjon i anfall versus potensielle bivirkninger. Ut fra pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 50 mg/dag til 200 mg/dag.

Ungdom og barn som veier 50 kg eller mer

Den anbefalte startdosen er 50 mg/dag. Brivaracetam kan også startes med 100 mg/dag, basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 100 mg/dag. Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 50 mg/dag til 200 mg/dag.

Ungdom og barn som veier fra 20 kg og opptil 50 kg

Den anbefalte startdosen er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes med doser på opptil 2 mg/kg/dag, basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Den anbefalte

vedlikeholdsdosen er 2 mg/kg/dag. Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 1 mg/kg/dag til 4 mg/kg/dag.

Barn som veier fra 10 kg og opptil 20 kg

Den anbefalte startdosen er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes med doser på opptil 2,5 mg/kg/dag basert på legens vurdering av behovet for anfallskontroll. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 2,5 mg/kg/dag. Ut fra pasientens individuelle respons kan dosen justeres innenfor det effektive doseområdet på 1 mg/kg/dag til 5 mg/kg/dag.

Uteglemt dose

Dersom pasienten har gått glipp av én eller flere doser, anbefales det at en enkeltdose tas så snart de husker det og at neste dose tas om morgenen eller kvelden som vanlig. Det kan dermed unngås at plasmakonsentrasjonen av brivaracetam reduseres til under effektivt nivå, og dette hindrer gjennombruddsanfall.

Seponering

Dersom behandlingen med brivaracetam må seponeres hos pasienter fra og med 16 år, anbefales det at dosen reduseres gradvis med 50 mg/dag per uke. Dersom brivaracetam må seponeres hos pasienter under 16 år, anbefales det at dosen reduseres med maksimalt halvparten av dosen hver uke inntil en dose på 1 mg/kg/dag (hos pasienter som veier mindre enn 50 kg) eller 50 mg/dag (hos pasienter som veier 50 kg eller mer) er nådd.

Etter 1 ukes behandling med 50 mg/dag, anbefales en siste behandlingsuke med dosen 20 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Eldre (fra og med 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). På grunn av manglende data anbefales ikke brivaracetam til pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse. Basert på data hos voksne er ingen dosejustering nødvendig hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Eksposering for brivaracetam økte hos voksne pasienter med kronisk leversykdom.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, anbefales følgende justeringer av dosen, fordelt på 2 doser, som gis med omtrent 12 timers mellomrom, for alle stadier av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Alder og kroppsvekt	Anbefalt startdose	Anbefalt maksimal daglig dose
Ungdom og barn som veier 50 kg eller mer, samt voksne	50 mg/dag	150 mg/dag
Ungdom og barn som veier fra 20 kg og opptil 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Barn som veier fra 10 kg og opptil 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

Pediatriske pasienter under 2 år

Effekt av brivaracetam hos pediatriske pasienter under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter skal tas peroralt og svelges hele med væske. Kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Pasienter som ikke er i stand til å svelge tablettene hele, eller pasienter som ikke

kan oppnå riktig dosering ved bruk av hele tabletter, skal bruke brivaracetam-legemidler som er tilgjengelige på markedet som mikstur, oppløsning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler, inkludert brivaracetam, for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data utelukker ikke muligheten for en slik økt risiko ved bruk av brivaracetam.

Pasientene bør overvåkes for tegn på selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd, og hensiktsmessig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmodstanker eller selvmordsrelatert atferd. Se også pkt. 4.8, pediatrik data.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede kliniske data på bruk av brivaracetam hos pasienter som allerede har nedsatt leverfunksjon. Dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR-er)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR-er), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert i forbindelse med brivaracetambehandling. Ved forskrivning skal pasienten gjøres oppmerksom på tegn og symptomer og overvåkes tett med tanke på hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår skal brivaracetam seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Hjelpestoffer

Laktoseintoleranse

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig behandling med levetiracetam

Selv om antall pasienter i de kliniske studiene var begrenset, ble det ikke sett noen fordeler av brivaracetam versus placebo hos pasienter som brukte levetiracetam samtidig. Det er ikke gjort noen ytterligere funn som gjelder sikkerhet og tolerabilitet (se pkt. 5.1).

Interaksjon med alkohol

I en farmakokinetisk og farmakodynamisk interaksjonsstudie med brivaracetam 200 mg som enkeltdose og kontinuerlig infusjon av etanol 0,6 g/liter hos friske personer, var det ingen farmakokinetisk interaksjon, men brivaracetam forårsaket omtrent en fordobling av effekten av

alkohol på psykomotorisk funksjon, oppmerksomhet og hukommelse. Bruk av brivaracetam sammen med alkohol anbefales ikke.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til brivaracetam

Data fra studier *in vitro* tyder på at brivaracetam har et lavt interaksjonspotensial. Hovedruten for fordeling av brivaracetam er ved CYP-uavhengig hydrolyse. En annen rute for fordeling omfatter hydroksylering mediert av CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Plasmakonsentrasjonen av brivaracetam kan øke ved samtidig administrering av sterke CYP2C19-hemmere (f.eks. flukonazol, fluvoksamin), men risikoen for klinisk relevant CYP2C19-mediert interaksjon anses å være lav. En begrenset mengde tilgjengelige kliniske data tyder på at samtidig administrering av cannabidiol kan øke plasmaeksponeringen av brivaracetam, muligens ved CYP2C19-hemming. Den kliniske relevansen er imidlertid usikker.

Rifampicin

Samtidig administrering av den sterke enzyminduktoren rifampicin (600 mg/dag i 5 dager) hos friske personer reduserte arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for brivaracetam med 45 %. Justering av brivaracetamdose bør vurderes ved forskrivning av til pasienter som starter eller avslutter behandling med rifampicin.

Sterkt enzyminduserende antiepileptika

Plasmakonsentrasjonen av brivaracetam reduseres ved samtidig administrering av sterkt enzyminduserende antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), men ingen dosejustering er nødvendig (se tabell 1).

Andre enzyminduktorer

Andre sterke enzyminduktorer (som prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan også redusere den systemiske eksponeringen for brivaracetam. Oppstart og avslutning av behandling med prikkperikum bør derfor gjøres med forsiktighet.

Effekt av brivaracetam på andre legemidler

Brivaracetam i doser på 50 eller 150 mg/dag påvirket ikke AUC for midazolam (metaboliseres via CYP3A4). Risikoen for klinisk relevante CYP3A4-interaksjoner anses å være lav.

Studier *in vitro* har vist at brivaracetam har liten eller ingen hemmende effekt på CYP450-isoformer unntatt CYP2C19. Brivaracetam kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Ved testing *in vitro* induserte ikke brivaracetam CYP1A1/2, men induserte CYP3A4 og CYP2B6. Det ble ikke funnet noen CYP3A4-induksjon *in vivo* (se midazolam ovenfor). CYP2B6-induksjon er ikke undersøkt *in vivo* og brivaracetam kan redusere plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP2B6 (f.eks. efavirenz). I interaksjonsstudier *in vitro* som ble utført for å bestemme potensielt hemmende effekter på transportører ble det konkludert med at det ikke var noen klinisk relevante effekter, unntatt på OAT3. Brivaracetam hemmer OAT3 *in vitro* ved en konsentrasjon som gir halv maksimal hemming som er 42 ganger høyere enn C_{max} ved høyeste kliniske dose. Brivaracetam 200 mg/dag kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som transporteres via OAT3.

Antiepileptiske legemidler

Potensielle interaksjoner mellom brivaracetam (50 mg/dag til 200 mg/dag) og andre antiepileptika ble undersøkt ved analyse av sammenslåtte data for plasmakonsentrasjonen av legemiddel fra alle fase 2-3-studiene i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av placebokontrollerte kliniske fase 2-3-studier, og i egne legemiddelinteraksjonsstudier (med følgende antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin og topiramat). Effekten av interaksjonene på plasmakonsentrasjonen er sammenfattet i tabell 1 (økning er angitt som “↑” og reduksjon som “↓”, arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven som “AUC”, maksimal observert konsentrasjon som “ C_{max} ”).

Tabell 1: Farmakokinetiske interaksjoner mellom brivaracetam og andre antiepileptika

Antiepileptika gitt samtidig	Påvirkning av antiepileptika på plasmakonsentrasjonen av brivaracetam	Påvirkning av brivaracetam på plasmakonsentrasjonen av antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Karbamazepin - Ingen Karbamazepinepoksid ↑ (se nedenfor) Ingen dosejustering nødvendig
Klobazam	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Klonazepam	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Lakosamid	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Okskarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroksyderivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Ingen
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Ingen dosejustering nødvendig	Ingen ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Ingen data tilgjengelig	Ingen
Topiramat	Ingen	Ingen
Valproatsyre	Ingen	Ingen
Zonisamid	Ingen data tilgjengelig	Ingen

^a basert på en studie med administrering av en supratherapeutisk dose av brivaracetam på 400 mg/dag.

Karbamazepin

Brivaracetam er en moderat reversibel hemmer av epoksidhydrolase som resulterer i en økning i konsentrasjonen av karbamazepinepoksid, en aktiv metabolitt av karbamazepin. I kontrollerte kliniske studier økte plasmakonsentrasjonen av karbamazepinepoksid med gjennomsnittlig 37 %, 62 % og 98 %, med liten variabilitet ved brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. Ingen sikkerhetsrisiko ble observert. Det var ingen additiv effekt av brivaracetam og valproat på AUC for karbamazepinepoksid.

Orale antikonsepsjonsmidler

Samtidig administrering av brivaracetam (100 mg/dag) og et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg) påvirket ikke farmakokinetikken for noen av substansene. Ved samtidig administrering av brivaracetamdoser på 400 mg/dag (det doblete av maksimal anbefalt dose) og et oralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), ble det sett en reduksjon i AUC for østrogen og progestin på henholdsvis 27 % og 23 %, uten at det ble sett noen effekt på hemming av ovulasjonen. Det var generelt ingen endring i konsentrasjon/tid-profilene for de endogene markørene østradiol, progesteron, luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og kjønnsbinderende globulin (SHBG).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Legen bør diskutere familieplanlegging og prevensjon med fertile kvinner som bruker brivaracetam (se Graviditet).

Dersom en kvinne bestemmer seg for å bli gravid bør bruk av brivaracetam revurderes nøye.

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

For alle antiepileptika er det vist at hos barn av behandlede kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser to til tre ganger høyere enn frekvensen på ca. 3 % i populasjonen for øvrig. I den behandlede populasjonen er det sett en økning i misdannelser ved polyterapi, men i hvor stor grad behandlingen og/eller sykdommen er årsaken er imidlertid ikke klarlagt. Seponering av behandling med antiepileptika kan føre til forverring av sykdommen, noe som kan være skadelig for moren og fosteret.

Risiko forbundet med brivaracetam

Det er begrenset mengde data på bruk av brivaracetam hos gravide kvinner. Det er ingen data vedrørende overgang til placenta hos mennesker, men det er vist at brivaracetam lett krysser placenta hos rotte (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Det ble ikke funnet noe teratogent potensial av brivaracetam i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I kliniske studier ble brivaracetam brukt som tilleggsbehandling, og ved bruk sammen med karbamazepin ble det indusert en doseavhengig økning i konsentrasjonen av den aktive metabolitten karbamazepinepoksid (se pkt. 4.5). Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne bestemme den kliniske betydningen av denne effekten ved graviditet.

Som et forsiktighetsiltak bør brivaracetam ikke brukes under graviditet med mindre det er klinisk nødvendig (dvs. hvis fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret).

Amming

Brivaracetam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av legemidlet for moren bør det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med brivaracetam skal avsluttes. Ved samtidig administrering av brivaracetam og karbamazepin kan mengden karbamazepinepoksid som skilles ut i morsmelk øke. Det er ikke tilstrekkelige data til å kunne avgjøre den kliniske betydningen.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effekten av brivaracetam på fertilitet hos mennesker. Det ble ikke sett noen effekt av brivaracetam på fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Brivaracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Den individuelle følsomheten kan variere, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet, svimmelhet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet (CNS). Pasienter bør rådes til å ikke kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner før de er kjent med hvordan brivaracetam påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene (>10 %) ved behandling med brivaracetam var: somnolens (14,3 %) og svimmelhet (11,0 %). Disse var vanligvis av mild til moderat intensitet. Insidensen av somnolens og fatigue økte med økende dose.

Frekvensen av avbrutt behandling på grunn av bivirkninger var 3,5 %, 3,4 % og 4,0 % for pasienter som var randomisert til brivaracetam med doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag og 1,7 % for pasienter som var randomisert til placebo. Bivirkningene som hyppigst førte til avbrudd i brivaracetambehandlingen var svimmelhet (0,8 %) og konvulsjon (0,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som er funnet ved gjennomgang av sikkerhetsdatabasen for de tre placebokontrollerte studiene med faste doser hos personer ≥ 16 år og etter markedsføring, er vist i tabellen nedenfor etter organsystem og frekvens.

Frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvenskategori er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Influenza
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Type I-hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon, angst, insomni, irritabilitet
	Mindre vanlige	Selv mordstanker, psykotisk lidelse, aggresjon, agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, somnolens
	Vanlige	Konvulsjon, vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Øvre luftveisinfeksjoner, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, obstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom ⁽¹⁾
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue

⁽¹⁾ Bivirkninger rapportert etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni er rapportert hos 0,5 % (6/1099) av pasientene som ble behandlet med brivaracetam og 0 % (0/459) som fikk placebo. Fire av disse personene hadde reduserte nøytrofiltall i utgangspunktet, og fikk ytterligere nedgang i nøytrofiltallet etter oppstart av behandling med brivaracetam. Ingen av de seks tilfellene av nøytropeni var alvorlige. De krevde ingen spesifikk behandling og førte ikke til seponering av brivaracetam, og ingen hadde infeksjoner forbundet med dette.

Selv mordstanker er rapportert hos 0,3 % (3/1099) av pasientene som ble behandlet med brivaracetam og 0,7 % (3/459) som fikk placebo. I de kortvarige kliniske studiene med brivaracetam hos epilepsipasienter var det ingen tilfeller av fullført selv mord eller selvmordsforsøk, men begge deler ble rapportert i åpne, forlengede studier (se pkt. 4.4).

Reaksjoner som tyder på Type I-hypersensitivitet (straksreaksjoner) er rapportert hos et lite antall pasienter som har fått brivaracetam (9/3022) under klinisk utvikling.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til brivaracetam som ble sett hos barn fra og med 1 måned var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble sett hos voksne. I de åpne, ikke-kontrollerte langtidsstudiene ble selvmordstanker rapportert hos 4,7 % av pediatrike pasienter som ble vurdert fra og med 6 år (mer vanlig hos ungdom) sammenlignet med 2,4 % hos voksne, og atferdsforstyrrelser ble rapportert hos 24,8 % hos pediatrike pasienter sammenlignet med 15,1 % hos voksne. De fleste hendelsene var milde eller moderate i intensitet, var ikke alvorlige og førte ikke til seponering av studielegemidlet. En bivirkning som i tillegg ble rapportert hos barn var psykomotorisk hyperaktivitet (4,7 %).

Det ble ikke identifisert noe spesifikt mønster for bivirkninger hos barn fra og med 1 måned til < 4 år sammenlignet med eldre pediatrike aldersgrupper. Det ble ikke funnet noen sikkerhetsinformasjon av betydning som indikerte økt insidens av en spesiell bivirkning i denne aldersgruppen. Siden tilgjengelige data for barn under 2 år er begrenset, er ikke brivaracetam indisert for denne aldersgruppen. Det er begrensede kliniske data for nyfødte.

Eldre

Av de 130 eldre personene som ble inkludert i fase 2/3 av utviklingsprogrammet for brivaracetam (44 med epilepsi), var 100 i alderen 65-74 år og 30 i alderen 75-84 år. Sikkerhetsprofilen hos eldre ser ut til å være omtrent den samme som hos yngre, voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering av brivaracetam hos mennesker. Somnolens og svimmelhet er rapportert hos en frisk person som tok en enkeltdose brivaracetam på 1400 mg.

Følgende bivirkninger er rapportert ved overdosering av brivaracetam etter markedsføring: kvalme, vertigo, balanseforstyrrelse, angst, fatigue, irritabilitet, aggresjon, insomni, depresjon og selvmordstanker. Generelt var bivirkningene forbundet med overdosering av brivaracetam i samsvar med de kjente bivirkningene.

Behandling av overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering av brivaracetam. Behandling av overdosering bør omfatte generelle understøttende tiltak. Siden mindre enn 10 % av brivaracetam utskilles i urin, forventes ikke hemodialyse å øke clearance av brivaracetam i betydelig grad (se pkt. 5.2)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03A X23

Virkningsmekanisme

Brivaracetam har en høy og selektiv affinitet for synaptisk vesikkelprotein 2A (SV2A), et transmembranglykoprotein som finnes presynaptisk i nevroner og i endokrine celler. Selv om det gjenstår å klargjøre den eksakte rollen til dette proteinet, er det vist at det modulerer eksocytose av neurotransmittere. Binding til SV2A antas å være den primære mekanismen for den antikonvulsive effekten av brivaracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av brivaracetam ved tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall ble fastlagt i tre randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, fastdose-, kliniske multisenterstudier med personer fra og med 16 år. Den daglige dosen av brivaracetam var i området 5-200 mg/dag i disse studiene. Alle studiene hadde en 8-ukers baselineperiode etterfulgt av en 12-ukers behandlingsperiode uten opptitrering. 1558 pasienter fikk studielegemiddel, hvorav 1099 fikk brivaracetam.

Inklusjonskriteriene i studiene krevde at pasientene hadde ukontrollerte partielle epileptiske anfall til tross for behandling med enten ett eller to andre antiepileptika. Pasientene måtte ha minst 8 partielle epileptiske anfall i løpet av baselineperioden. De primære endepunktene i fase 3-studiene var prosentvis reduksjon i frekvensen av partielle epileptiske anfall i forhold til placebo og 50 % responsrate basert på 50 % reduksjon i frekvensen av partielle epileptiske anfall fra baseline.

De antiepileptiske legemidlene som var hyppigst brukt ved inklusjon i studien var karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), okskarbazepin (16,0 %), topiramet (13,5 %), fenytoin (10,2 %) og levetiracetam (9,8 %). Median anfallsfrekvens ved baseline var samlet sett for de tre studiene 9 anfall i løpet av 28 dager. Pasientene hadde en gjennomsnittlig varighet av epilepsi på ca. 23 år.

Et sammendrag av effektresultatene er gitt i tabell 2. Samlet sett ble det vist effekt av brivaracetam ved tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall hos pasienter fra og med 16 år ved 50-200 mg/dag.

Tabell 2: De viktigste effektresultatene for frekvens av partielle epileptiske anfall i løpet av 28 dager

dag

Studie	Placebo	Brivaracetam		
		* Statistisk signifikant (p-verdi)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Studie N01253 ⁽¹⁾				
	n= 96	n= 101		
50% responsrate	16.7	32.7* (p=0.008)	~	~
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	22.0* (p=0.004)	~	~
Studie N01252 ⁽¹⁾				
	n= 100	n= 99	n= 100	
50% responsrate	20.0	27.3 (p=0.372)	36.0 ⁽²⁾ (p=0.023)	~
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	9.2 (p=0.274)	20.5 ⁽²⁾ (p=0.010)	~
Studie N01358				
	n= 259		n= 252	n= 249
50% responsrate	21.6	~	38.9* (p<0.001)	37.8* (p<0.001)
Prosentvis reduksjon i forhold til placebo (%)	NA	~	22.8* (p<0.001)	23.2* (p<0.001)

n = randomiserte pasienter som fikk minst én dose studielegemiddel

~ Dose er ikke undersøkt

* Statistisk signifikant

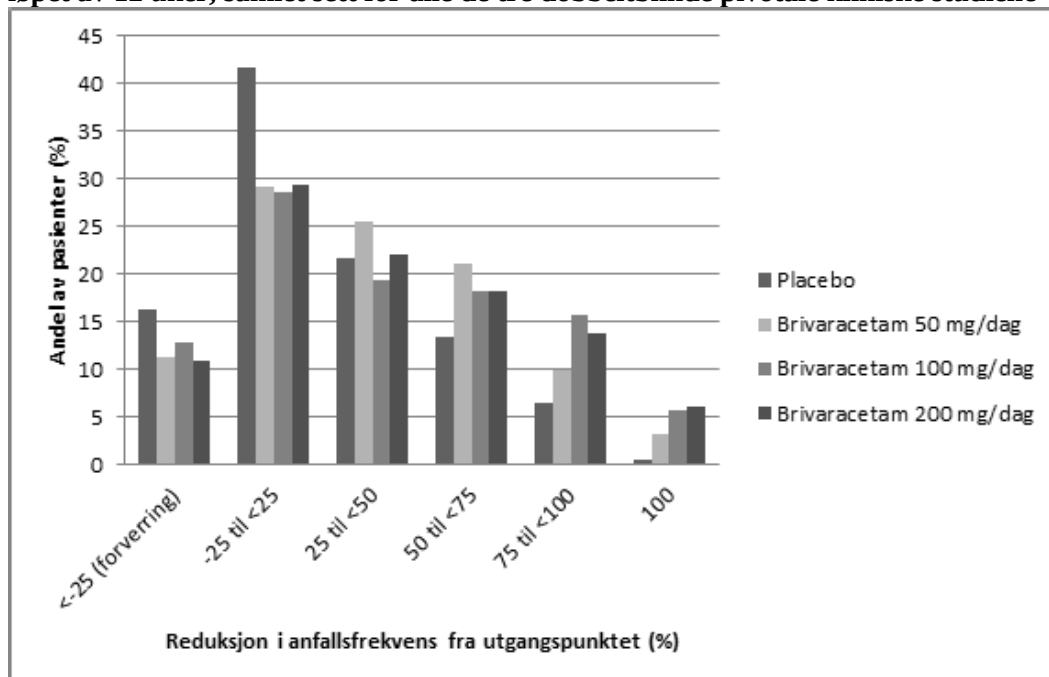
⁽¹⁾ Ca. 20 % av pasientene fikk samtidig behandling med levetiracetam

⁽²⁾ Resultatet for primærendepunktet i N01252 var ikke statistisk signifikant i den sekvensielle testprosedyren. Dosen 100 mg/dag var nominelt signifikant.

I de kliniske studiene var reduksjon i anfallsfrekvens sammenlignet med placebo større med dosen 100 mg/dag enn med 50 mg/dag. Med unntak av en doseavhengig økning i insidensen av somnolens og fatigue hadde brivaracetam 50 mg/dag og 100 mg/dag omtrent den samme sikkerhetsprofilen, inkludert CNS-relaterte bivirkninger og ved langvarig bruk.

Figur 1 viser prosentandelen av pasientene (pasienter som fikk levetiracetam samtidig er ekskludert) kategorisert etter reduksjon i frekvens av partielle epileptiske anfall fra baseline til 28 dager for alle de tre studiene. Pasienter med en økning i partielle epileptiske anfall på mer enn 25 % er vist til venstre som “forverring”. Pasientene med en prosentvis forbedring i frekvensen av partielle epileptiske anfall fra baseline er vist i de fire kategoriene til høyre. Prosentandelen av pasientene med minst 50 % reduksjon i anfallsfrekvensen var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % og 37,8 % for henholdsvis placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag.

Figur 1: Andelen av pasienter kategorisert ut fra anfallsrespons for brivaracetam og placebo i løpet av 12 uker, samlet sett for alle de tre dobbeltblinde pivotale kliniske studiene



I en sammenslått analyse av de tre pivotale kliniske studiene ble det ikke sett forskjeller i effekt (målt som 50 % responsrate) innenfor doseområdet 50-200 mg/dag da brivaracetam ble kombinert med induserende eller ikke-induserende antiepileptika. I kliniske studier ble 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) og 4,0 % (10/249) av pasientene på brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag anfallsfrie i løpet av den 12 uker lange behandlingsperioden sammenlignet med 0,5 % (2/418) for placebo.

Ved behandling med brivaracetam er det sett forbedring i median prosentvis reduksjon av anfallsfrekvens i løpet av 28 dager hos pasienter med type IC-anfall (sekundære, generaliserte toniskkloniske anfall) ved baseline (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) og 82,1 % (n=75) hos pasienter som fikk brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag sammenlignet med placebo 33,3 % (n=115)).

Effekten av brivaracetam som monoterapi er ikke fastslått. Brivaracetam anbefales ikke som monoterapi.

Behandling med levetiracetam

I to randomiserte, placebokontrollerte kliniske fase 3-studier ble levetiracetam gitt som et samtidig antiepileptikum hos ca. 20 % av pasientene. Selv om antall pasienter var begrenset, ble det ikke sett noen nytte av brivaracetam versus placebo hos pasienter som brukte levetiracetam samtidig. Dette kan

gjenspeile konkurranse om bindingssetet SV2A. Det ble ikke gjort noen ytterligere funn som gjelder sikkerhet og tolerabilitet.

I en tredje studie viste en forhåndsspesifisert analyse en effekt som var større enn placebo for 100 mg/dag og 200 mg/dag hos pasienter som tidligere hadde vært eksponert for levetiracetam. Den lavere effekten som ble sett hos disse pasientene sammenlignet med pasienter som ikke tidligere hadde fått levetiracetam skyldes sannsynligvis at det var brukt et høyere antall tidligere antiepileptika og høyere anfallsfrekvens ved baseline.

Eldre (fra og med 65 år)

I de tre pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studiene ble det inkludert 38 eldre pasienter i alderen 65-80 år. Selv om det er begrenset mengde data var effekten sammenlignbar med den hos yngre pasienter.

Åpne, forlengede studier

Samlet for alle studiene ble 81,7 % av pasientene som fullførte randomiserte studier inkludert i de langvarige, åpne, forlengede studiene. Fra inklusjon i de randomiserte studiene var 5,3 % av personene som var eksponert for brivaracetam i 6 måneder (n=1500) anfallsfrie sammenlignet med 4,6 % og 3,7 % for personer som var eksponert i henholdsvis 12 måneder (n=1188) og 24 måneder (n=847). En høyere andel av personene (26 %) avbrøt imidlertid de åpne studiene på grunn av manglende effekt. En skjevhet i seleksjon kan ha forekommet, ettersom personene som fortsatte i studien responderte bedre enn de som avsluttet før fullført studie.

Hos pasienter som ble fulgt opp i åpne, forlengede studier i opptil 8 år, var sikkerhetsprofilen omtrent den samme som i de kortvarige, placebokontrollerte studiene.

Pediatrisk populasjon

Hos barn på 2 år og eldre har partielle epileptiske anfall en tilsvarende patofysiologi som hos ungdom og voksne. Erfaringen med epilepsilegemidler antyder at resultatene fra effektstudier hos voksne kan ekstrapoleres til barn ned til 2 år, forutsatt at dosetilpasningene for barn er fastslått og sikkerhet er vist (se pkt. 5.2 og 4.8). Doser til pasienter fra og med 2 år ble bestemt ut fra dosetilpasninger basert på vekt og ble fastslått for å oppnå tilsvarende plasmakonsentrasjoner som observeres hos voksne som tar effektive doser (pkt. 5.2).

En langvarig, ikke-kontrollert, åpen sikkerhetsstudie inkluderte barn (fra og med 1 måned og opptil 16 år) som fortsatte behandlingen etter å ha fullført farmakokinetikkstudien (se pkt. 5.2), barn som fortsatte behandlingen etter å ha fullført sikkerhetsstudien med i.v. (intravenøs) administrering og barn som ble direkte inkludert i sikkerhetsstudien. Barn som ble inkludert direkte fikk en startdose med brivaracetam på 1 mg/kg/dag, og avhengig av respons og tolerabilitet ble dosen økt opptil 5 mg/kg/dag ved å doble dosen med ukentlige intervaller. Ingen barn mottok en dose på over 200 mg/dag. For barn som veide 50 kg eller mer var startdosen med brivaracetam 50 mg/dag, og avhengig av respons og tolerabilitet ble dosen økt opp til maksimalt 200 mg/dag med ukentlige trinn på 50 mg/dag.

Fra sammenslåtte data fra åpne studier av sikkerhet og farmakokinetikk ved tilleggsbehandling fikk 186 barn med partielle epileptiske anfall i alderen fra og med 1 måned til < 16 år brivaracetam, og av disse ble 149 behandlet i ≥ 3 måneder, 138 i ≥ 6 måneder, 123 i ≥ 12 måneder, 107 i ≥ 24 måneder og 90 i ≥ 36 måneder.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med brivaracetam i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved epilepsi med partielle epileptiske anfall (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Brivaracetam filmdrasjerte tabletter, mikstur, oppløsning og injeksjonsvæske, oppløsning viser samme AUC, mens maksimal plasmakonsentrasjon er litt høyere etter intravenøs administrering.

Brivaracetam viser lineær og tidsuavhengig farmakokinetikk med liten intra- og interindividuell variasjon, og egenskapene omfatter fullstendig absorpsjon, svært lav proteinbinding, renal utskillelse etter omfattende biotransformasjon og farmakologisk inaktive metabolitter.

Absorpsjon

Brivaracetam absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrering, og den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 100 %. Median t_{max} for tabletter tatt uten mat er 1 time (t_{max} ligger i området 0,25-3 timer).

Samtidig administrering av et fettrikt måltid reduserte absorpsjonshastigheten (median t_{max} 3 timer) og reduserte maksimal plasmakonsentrasjon (nedgang på 37 %) av brivaracetam, mens omfanget av absorpsjonen var uendret.

Distribusjon

Brivaracetam bindes svakt (≤ 20 %) til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er 0,5 liter/kg, en verdi som ligger tett opp til verdien for kroppens totale vannfase.

På grunn av fettløseligheten (Log P) er cellemembranpermeabiliteten for brivaracetam høy.

Biotransformasjon

Brivaracetam metaboliseres primært ved hydrolyse av amiddelen med dannelse av den korresponderende karboksylsyren (ca. 60 % av eliminasjonen) og sekundært ved hydroksylering av propylsidekjeden (ca. 30 % av eliminasjonen). Hydrolysen av amiddelen som fører til dannelse av karboksylsyremetabolitten (34 % av dosen i urin) skjer ved hjelp av hepatisk og ekstrahepatisk amidase. *In vitro* medieres hydroksylering av brivaracetam hovedsakelig via CYP2C19. Begge metabolittene metaboliseres videre med dannelse av den samme hydroksylsyren, som hovedsakelig dannes ved hydroksylering av propylsidekjeden på karboksylsyremetabolitten (hovedsakelig via CYP2C9). *In vivo* er produksjonen av hydroksymetabolitten hos mennesker med ineffektive mutasjoner av CYP2C19 redusert til en tidel, mens brivaracetam er økt med 22 % eller 42 % hos personer med mutasjon i ett eller begge alleler. De tre metabolittene er ikke farmakologisk aktive.

Eliminasjon

Brivaracetam elimineres hovedsakelig ved metabolisering og ved utskillelse i urin. Mer enn 95 % av dosen, inkludert metabolittene, skilles ut i urin innen 72 timer etter inntak. Mindre enn 1 % av dosen skilles ut i feces og mindre enn 10 % av brivaracetam skilles ut uendret i urin. Terminal halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) er ca. 9 timer. Total plasmaclearance hos pasienter er beregnet til 3,6 liter/time.

Linearitet

Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen fra 10 til minst 600 mg.

Legemiddelinteraksjoner

Brivaracetam fjernes via ulike veier, inkludert renal utskillelse, ikke-CYP-mediert hydrolyse og CYP-medierte oksidasjoner. Brivaracetam var ikke et substrat for humant P-glykoprotein (P-gp) eller de multi-legemiddelresistente proteinene MRP1 og MRP2 *in vitro*, og sannsynligvis ikke for organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3.

I tester *in vitro* ble det vist at fordelingen av brivaracetam ikke burde bli signifikant påvirket av noen CYP-hemmere (f.eks. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4).

Brivaracetam hemmet ikke CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transportørene P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OCT1 ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. Brivaracetam induserte ikke CYP1A2 *in vitro*.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre (fra og med 65 år)

I en studie med eldre personer (i alderen 65-79 år, med kreatininclearance 53-98 ml/minutt/1,73 m²) som fikk brivaracetam 400 mg/dag to ganger daglig, var halveringstiden av brivaracetam i plasma

henholdsvis 7,9 timer og 9,3 timer i gruppene 65-75 år og >75 år. Plasmaclearance av brivaracetam ved steady state var omtrent den samme (0,76 ml/minutt/kg) som hos unge, friske menn (0,83 ml/minutt/kg) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt/1,73 m² og som ikke hadde behov for dialyse) ble det vist at AUC for brivaracetam økte moderat (+21 %) sammenlignet med friske kontroller, mens AUC for syre-, hydrokso- og hydroksysyremetabolitten økte henholdsvis 3, 4 og 21 ganger. Renal clearance av disse inaktive metabolittene ble redusert til en tidel. Det ble ikke gjort noen funn vedrørende sikkerheten av hydroksysyremetabolitten i prekliniske studier. Brivaracetam er ikke undersøkt hos pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

I en farmakokinetikkstudie med personer med levercirrhose (Child-Pugh klasse A, B og C) ble det vist omtrent lik økning i eksponering for brivaracetam uavhengig av sykdommens alvorlighetsgrad (50 %, 57 % og 59 %) sammenlignet med matchede friske kontroller (se pkt. 4.2).

Kroppsvekt

For en kroppsvikt i området 46-115 kg er det beregnet en reduksjon i plasmakonsentrasjonen ved steady state på 40 %. Dette anses imidlertid ikke å være en klinisk relevant forskjell.

Kjønn

Det er ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til brivaracetam med hensyn til kjønn.

Etnisk bakgrunn

Farmakokinetikken til brivaracetam var ikke signifikant påvirket av etnisk bakgrunn (kaukasisk, asiatisk) i en populasjonsfarmakokinetisk modell med pasienter med epilepsi. Antall pasienter med annen etnisk bakgrunn var begrenset.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

EC₅₀ (plasmakonsentrasjonen av brivaracetam som tilsvarer 50 % av maksimal effekt) ble beregnet til 0,57 mg/liter. Denne plasmakonsentrasjonen ligger litt over median eksponering som nås ved brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Ytterligere reduksjon i anfallsfrekvens oppnås ved å øke dosen til 100 mg/dag, og det nås et platå ved 200 mg/dag.

Pediatrisk populasjon

I en farmakokinetikkstudie med en 3 ukers evalueringsperiode og ukentlig fast 3-trinns opptitrering med brivaracetam mikstur ble 99 personer i alderen 1 måned til < 16 år evaluert. Brivaracetam ble administrert med ukentlige doseøkninger på ca. 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag. Alle doser ble justert etter kroppsvikt og overskred ikke maksimal dose på 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. På slutten av evalueringsperioden kunne deltakerne være kvalifiserte for inklusjon i en langvarig oppfølgingsstudie og fortsette med sin sist mottatte dose (se pkt. 4.8).

Plasmakonsentrasjonene var proporsjonale med dosene i alle aldersgrupper.

Populasjonsfarmakokinetisk modellering ble utført basert på begrensede plasmakonsentrasjonsdata som ble innhentet i løpet av den 3 uker lange farmakokinetikkstudien og den pågående langvarige oppfølgingsstudien. 232 pediatriske pasienter med epilepsi i alderen 2 måneder til 17 år, ble inkludert i analysen. Analysen indikerte at doser på 5,0 (kroppsvikt 10–20 kg) og 4,0 mg/kg/dag (kroppsvikt 20–50 kg) gir den samme gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen ved steady state som hos voksne som får 200 mg/dag. Anslått plasmaclearance var 0,96 liter/time, 1,61 liter/time, 2,18 liter/time og 3,19 liter/time for barn som veide henholdsvis 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning ble plasmaclearance anslått til 3,58 liter/time hos voksne pasienter (kroppsvikt 70 kg). Det er for tiden ingen kliniske data tilgjengelig for nyfødte.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De mest framtreddende effektene som ble sett i sikkerhetsfarmakologiske studier var relatert til sentralnervesystemet (hovedsakelig forbigående CNS-hemming og nedsatt spontan lokomotorisk aktivitet). Dette ble sett ved mangedobling (mer enn 50 ganger) av den farmakologisk aktive dosen av brivaracetam på 2 mg/kg. Læring og hukommelse ble ikke påvirket.

Funn som ikke er gjort i kliniske studier, men som er sett i toksisitetstudier med gjentatt dosering hos hund ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk AUC, var levertoksiske effekter (hovedsakelig porfyri). Toksisitetsdata som er samlet for brivaracetam og for en strukturelt lignende forbindelse tyder imidlertid på at leverendringene hos hund er utviklet via mekanismer som ikke er relevante for mennesker. Det ble ikke sett uønskede leverendringer hos rotte og ape etter kronisk administrering av brivaracetam ved eksponering 5 og 42 ganger klinisk AUC. Hos ape oppsto CNS-symptomer (falle sammen, svekket balanse, klossete bevegelser) ved 64 ganger klinisk C_{max} . Disse effektene ble mindre uttalte over tid.

I studier av gentoksisitet er det ikke funnet mutagene eller klastogene effekter. Karsinogenitetsstudier indikerer ikke onkogen potensial hos rotter, mens økt insidens av hepatocellulære tumorer hos hannmus antas å være et resultat av en ikke-gentoksisk virkningsmekanisme som er forbundet med fenobarbitonlignende leverenzyminduksjon, som er et kjent fenomen spesifikt for gnagere.

Brivaracetam påvirket ikke fertilitet hos hunn- eller hanndyr, og det er ikke vist teratogen potensial verken hos rotter eller kaniner. Embryotoksisitet ble sett hos kaniner ved doser av brivaracetam som var toksiske for mordyret med et eksponeringsnivå som var 8 ganger klinisk AUC ved maksimal anbefalt dose. Hos rotter er det vist at brivaracetam lett krysser placenta og skilles ut i brystmelk hos lakterende rotter med omtrent samme konsentrasjon som plasmanivået hos mordyret.

Brivaracetam viste ikke noe avhengighetspotensial hos rotter.

Studier med unge dyr

Hos unge rotter induserte brivaracetam skadelige effekter på utvikling (f.eks. mortalitet, kliniske tegn, redusert kroppsvekt og lavere hjernevekt) ved eksponeringsnivå 6-15 ganger klinisk AUC ved maksimal anbefalt dose. Det var ingen skadelige effekter på CNS-funksjon ved nevropatologiske undersøkelser og histopatologiske undersøkelser av hjernen. Hos unge hunder var endringene som ble indusert av brivaracetam ved et eksponeringsnivå som var 6 ganger klinisk AUC, omtrent de samme som hos voksne dyr.

Det var ingen skadelige effekter i noen av standardendepunktene for utvikling og modning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kjerne

Krysskarmellosenatrium (E468)

Laktosemonohydrat

Laktose, vannfri

Magnesiumstearat (E470b)

Drasjering

Brivaracetam Zentiva 10 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

Brivaracetam Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

Brivaracetam Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

Brivaracetam Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

Brivaracetam Zentiva 100 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemiddelproduktet kan være pakket i:

- Hvite HDPE-bokser med PP-skrulokk (med liner) og silikagel tørkemiddel beholder.
- PVC/PCTFE aluminiumsblistre.

Pakningsstørrelser:

14, 56 filmdrasjerte tabletter (blistere).

Multipakning med 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter.

60 filmdrasjerte tabletter (boks).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 24-16037
25 mg: 24-16038
50 mg: 24-16039
75 mg: 24-16040
100 mg: 24-16041

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. februar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

24.02.2025