

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg Filmtabletten  
Briviact 25 mg Filmtabletten  
Briviact 50 mg Filmtabletten  
Briviact 75 mg Filmtabletten  
Briviact 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Briviact 10 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 10 mg Brivaracetam.

### Briviact 25 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam.

### Briviact 50 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam.

### Briviact 75 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam.

### Briviact 100 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

#### Briviact 10 mg Filmtabletten

Eine 10 mg-Filmtablette enthält 88 mg Lactose.

#### Briviact 25 mg Filmtabletten

Eine 25 mg-Filmtablette enthält 94 mg Lactose.

#### Briviact 50 mg Filmtabletten

Eine 50 mg-Filmtablette enthält 189 mg Lactose.

#### Briviact 75 mg Filmtabletten

Eine 75 mg-Filmtablette enthält 283 mg Lactose.

#### Briviact 100 mg Filmtabletten

Eine 100 mg-Filmtablette enthält 377 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

#### Briviact 10 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm und der Prägung "u10" auf einer Seite.

#### Briviact 25 mg Filmtabletten

Graue, ovale Filmtabletten mit den Maßen 8,9 mm x 5,0 mm und der Prägung "u25" auf einer Seite.

#### Briviact 50 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale Filmtabletten mit den Maßen 11,7 mm x 6,6 mm und der Prägung "u50" auf einer Seite.

#### Briviact 75 mg Filmtabletten

Violette, ovale Filmtabletten mit den Maßen 13,0 mm x 7,3 mm und der Prägung "u75" auf einer Seite.

#### Briviact 100 mg Filmtabletten

Grün-graue, ovale Filmtabletten mit den Maßen 14,5 mm x 8,1 mm und der Prägung "u100" auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Die Dosis sollte auf zwei gleich große Dosen - eine am Morgen und eine am Abend - aufgeteilt werden. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im Dosierungsbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

#### *Vergessene Dosen*

Wenn Patienten eine Dosis oder mehrere Dosen vergessen haben, wird empfohlen, dass sie - sobald es ihnen wieder einfällt - eine Einzeldosis einnehmen und die darauf folgende Dosis zur gewohnten Zeit abends oder morgens einnehmen. Dadurch kann verhindert werden, dass die Brivaracetam-Konzentration im Plasma unter den wirksamen Spiegel fällt und dass Durchbruchanfälle auftreten.

#### *Beendigung der Therapie*

Falls Brivaracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer wöchentlichen Verringerung der Tagesdosis um 50 mg. Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Auf Grund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag sollte erwogen werden. Eine maximale Tagesdosis von 150 mg aufgeteilt auf zwei Dosen wird bei allen Stadien von Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Brivaracetam Filmtabletten müssen als Ganzes zusammen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Suizidgedanken und -verhalten

Suizidgedanken und -verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika – einschließlich Brivaracetam – für verschiedene Indikationen behandelt wurden. In einer Metaanalyse randomisierter plazebokontrollierter Studien mit Antiepileptika wurde ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten festgestellt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht geklärt und anhand der vorliegenden Daten kann die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Brivaracetam nicht ausgeschlossen werden.

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Brivaracetam bei Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion vor. Dosisanpassungen werden bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Lactose-Intoleranz

Brivaracetam Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

## Pharmakodynamische Wechselwirkungen

### *Gleichzeitige Behandlung mit Levetiracetam*

In klinischen Studien wurde, obwohl die Zahl der Patienten begrenzt war, kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

### *Wechselwirkung mit Alkohol*

In einer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungsstudie zwischen einer Einzeldosis Brivaracetam 200 mg und einer Dauerinfusion von Ethanol 0,6 g/l bei gesunden Probanden trat keine pharmakokinetische Wechselwirkung auf, aber Brivaracetam verdoppelte in etwa die Wirkung von Alkohol auf Psychomotorik, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Die gleichzeitige Einnahme von Brivaracetam und Alkohol wird nicht empfohlen.

## Pharmakokinetische Wechselwirkungen

### *Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Brivaracetam*

*In vitro*-Untersuchungen legen nahe, dass Brivaracetam ein geringes Wechselwirkungspotenzial hat. Der Hauptabbauweg von Brivaracetam erfolgt über eine CYP-unabhängige Hydrolyse. Ein zweiter Abbauweg schließt eine Hydroxylierung ein, die über CYP2C19 vermittelt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet.

### *Rifampicin*

Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken Enzyminduktor Rifampicin (600 mg/Tag über 5 Tage) reduzierte bei gesunden Probanden die Brivaracetam-AUC (= area under the plasma concentration curve) um 45 %. Wenn Patienten eine Behandlung mit Rifampicin beginnen oder beenden, sollte der behandelnde Arzt eine Anpassung der Brivaracetam-Dosis in Erwägung ziehen.

### *Antiepileptika mit starker Enzyminduktion*

Wenn Brivaracetam gleichzeitig mit stark enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) angewendet wird, sinkt die Brivaracetam-Plasmakonzentration. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich (siehe Tabelle 1).

### *Andere Enzyminduktoren*

Andere starke Enzyminduktoren (z. B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können ebenfalls die systemische Brivaracetam-Konzentration reduzieren. Daher sollte eine Behandlung mit Johanniskraut mit Vorsicht begonnen bzw. beendet werden.

### *Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel*

Die Anwendung von 50 bzw. 150 mg Brivaracetam/Tag beeinflusste nicht die AUC von Midazolam (metabolisiert über CYP3A4). Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP3A4-vermittelten Wechselwirkung wird als gering betrachtet.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Brivaracetam die CYP450-Isoformen außer CYP2C19 nicht oder kaum hemmt. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Diazepam), erhöhen. Bei *in vitro*-Untersuchungen induzierte Brivaracetam nicht CYP1A1/2, aber CYP3A4 und CYP2B6. *In vivo* wurde keine Induktion von CYP3A4 gefunden (siehe zuvor Midazolam). Eine Induktion von CYP2B6 wurde *in vivo* nicht untersucht. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Efavirenz), erniedrigen. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zur Bestimmung der möglichen Hemmwirkungen auf Transporter ließen den Schluss zu, dass es keine klinisch relevanten Wirkungen gab, außer für OAT3. *In vitro* hemmt

Brivaracetam OAT3 mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration, die 42fach höher als die  $C_{max}$  der klinisch höchsten Dosis ist. Brivaracetam 200 mg/Tag kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen.

### Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antiepileptika wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase 2-3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der plazebokontrollierten Phase 2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien (für die Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Topiramate) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 1 zusammengefasst (eine Zunahme wird dargestellt mit „↑“, eine Abnahme wird dargestellt mit „↓“, der Bereich unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve wird dargestellt als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration wird dargestellt als  $C_{max}$ ).

*Tabelle 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika*

<b>Gleichzeitig angewendetes Antiepileptikum</b>	<b>Einfluss des Antiepileptikums auf die Brivaracetam-Plasmakonzentration</b>	<b>Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentration des Antiepileptikums</b>
Carbamazepin	AUC 29 % ↓ $C_{max}$ 13 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin - Kein Einfluss Carbamazepin - Epoxid ↑ (siehe unten) Keine Dosisanpassung erforderlich.
Clobazam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Clonazepam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lacosamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Kein Einfluss	Kein Einfluss (Monohydroxy-Derivat, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss
Phenytoin	AUC 21 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> $C_{max}$ 20 % ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramate	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss

<sup>a</sup> Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.

### *Carbamazepin*

Brivaracetam ist ein mittelstarker, reversibler Inhibitor der Epoxidhydrolase, was zu einer erhöhten Konzentration von Carbamazepin-epoxid – einem aktiven Metaboliten von Carbamazepin - führt. In kontrollierten Studien stieg die Carbamazepin-epoxid-Konzentration im Plasma bei geringer Schwankungsbreite im Mittel um 37 %, 62 % und 98 % mit Brivaracetam-Dosen von jeweils 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag. Es wurden keine sicherheitsrelevanten Risiken beobachtet. Ein additiver Effekt von Brivaracetam und Valproat auf die AUC von Carbamazepin-epoxid lag nicht vor.

### Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Brivaracetam (100 mg/Tag) und einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) hatte keinen Einfluss auf die

Pharmakokinetik einer der beiden Substanzen. Wurde Brivaracetam gleichzeitig in einer Dosis von 400 mg/Tag (zweifache empfohlene maximale Tagesdosis) mit einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) eingenommen, wurde eine Reduzierung der AUC-Werte von Östrogen und Gestagen von 27 % bzw. 23 % ohne einen Einfluss auf die Ovulationshemmung beobachtet. Allgemein wurde keine Veränderung im zeitlichen Verlauf der Konzentrationsprofile der endogenen Marker Estradiol, Progesteron, LH (luteinisierendes Hormon), FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) beobachtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Ärzte sollten mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Brivaracetam einnehmen, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft).

Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Brivaracetam erneut sorgfältig abgewogen werden.

##### Schwangerschaft

###### *Risiko in Bezug auf Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen*

Für alle Antiepileptika wurde gezeigt, dass bei behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen bei Kindern zwei bis drei Mal höher ist als die entsprechende Zahl von etwa 3 % in der Allgemeinbevölkerung. In der behandelten Gruppe wurde unter Polytherapie ein Anstieg an Missbildungen festgestellt, es ist jedoch nicht geklärt, in welchem Ausmaß die Behandlung und/oder die Grunderkrankung dafür verantwortlich ist. Das Absetzen einer antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führen, die schädlich für die Mutter und das Ungeborene sein könnte.

###### *Risiko in Bezug auf Brivaracetam*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brivaracetam bei Schwangeren vor. Es liegen keine Erfahrungen zum Plazentatransfer beim Menschen vor, aber es wurde bei Ratten gezeigt, dass Brivaracetam die Plazenta leicht durchdringt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Brivaracetam (siehe Abschnitt 5.3).

Brivaracetam wurde als Zusatzbehandlung in klinischen Studien eingesetzt und bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin führte es zu einer dosisabhängigen Zunahme des aktiven Metaboliten Carbamazepinepoxid (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen nur unzureichende Daten vor, um die klinische Signifikanz dieser Wirkung auf die Schwangerschaft zu bestimmen.

Aus Vorsichtsgründen sollte Brivaracetam während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich (z. B. wenn der Nutzen für die Mutter eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus übersteigt).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brivaracetam beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Brivaracetam in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinepoxid, der in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

##### Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Brivaracetam auf die Fertilität vor. Bei Ratten gab es unter Brivaracetam keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Brivaracetam hat einen geringen bzw. mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wegen möglicher Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit können bei manchen Patienten Somnolenz, Schwindel und andere Symptome des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten. Daher ist Patienten zu raten, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder möglicherweise gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie mit den Wirkungen von Brivaracetam auf ihre Fähigkeit, diese Aktivitäten durchzuführen, vertraut sind.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt haben in allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit Epilepsie 2.388 Probanden Brivaracetam erhalten, von denen 1.740  $\geq$  6 Monate, 1.363  $\geq$  12 Monate, 923  $\geq$  24 Monate und 569  $\geq$  60 Monate (5 Jahre lang) behandelt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $> 10\%$ ) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3 %) und Schwindel (11 %). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue (8,2 %) mit höherer Inzidenz berichtet. Die Art der in den ersten 7 Behandlungstagen gemeldeten Nebenwirkungen war vergleichbar mit denen, die für die gesamte Behandlungsdauer berichtet wurden.

Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 3,5 %, 3,4 % und 4,0 % bei Patienten, die Brivaracetam randomisiert in der Dosis 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag erhielten und 1,7 % bei den Patienten, denen Plazebo randomisiert zugewiesen worden waren. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Brivaracetam-Therapie führten, waren Schwindel (0,8 %) und Konvulsion (0,8 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der gesamten Sicherheitsdatenbank zu klinischen Studien mit Brivaracetam festgestellt wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.



Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen aus klinischen Studien
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Häufig	Influenza
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Gelegentlich	Neutropenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Häufig	Verminderter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Fatigue

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie wurde bei 0,5 % (6/1.099) der Brivaracetam-Patienten und 0 % (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam-Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1.099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Offene Erweiterungsstudien

Bei Patienten, die bis zu 8 Jahre in den offenen Erweiterungsstudien nachbeobachtet wurden, war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem, das in placebokontrollierten Kurzzeit-Studien beobachtet wurde.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdatenlage aus offenen Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren ist begrenzt. Insgesamt 152 Kinder (im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahre) wurden mit Brivaracetam in einer Pharmakokinetik-Studie und einer anschließenden Nachbeobachtungsstudie untersucht. Von den begrenzt verfügbaren Daten waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfer als ursächlich zum Arzneimittel erachtet wurden, Somnolenz (10 %), verminderter Appetit (8 %), Fatigue (5 %) und Gewichtsabnahme (5 %). Das Sicherheitsprofil scheint dem bekannten Profil

Erwachsener zu entsprechen. Es liegen keine Daten zur Entwicklung des Nervensystems vor. Derzeit liegen keine klinischen Daten zu Neugeborenen vor.

### Ältere Probanden

Von den 130 älteren Probanden, die am Phase-2/3-Entwicklungsprogramm zu Brivaracetam teilnahmen (44 mit Epilepsie), waren 100 im Alter von 65-74 Jahren und 30 im Alter von 75-84 Jahren. Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entspricht offenbar dem von jüngeren Erwachsenen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden gemeldet, der eine Einzeldosis von 1.400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Brivaracetam-Überdosis. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemein unterstützende Maßnahmen umfassen. Brivaracetam wird zu weniger als 10 % mit dem Urin ausgeschieden, von einer Hämodialyse kann daher keine signifikante Verbesserung der Brivaracetam-Clearance erwartet werden (siehe Abschnitt 5.2).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX23

### Wirkmechanismus

Brivaracetam zeigt eine hohe und selektive Affinität für das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A), ein Transmembranglykoprotein, das auf präsynaptischer Ebene in Neuronen und endokrinen Zellen gefunden wird. Obwohl die genaue Rolle dieses Proteins noch geklärt werden muss, wurde gezeigt, dass es die Exozytose von Neurotransmittern moduliert. Die Bindung an SV2A wird für den primären antikonvulsiven Wirkmechanismus von Brivaracetam gehalten.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (Partial Onset Seizures (POS)) wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, multizentrischen Studien mit fixer Dosis bei Probanden im Alter ab 16 Jahren festgestellt. Die tägliche Brivaracetam-Dosis lag in diesen Studien zwischen 5 und 200 mg/Tag. Sämtliche Studien beinhalteten eine 8-wöchige Baseline, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase ohne Auftitrierung. 1.558 Patienten erhielten die Prüfmedikation, 1.099 davon Brivaracetam. Die Einschlusskriterien der Studie erforderten, dass die Patienten unkontrollierte fokale Anfälle trotz einer Behandlung mit gleichzeitig entweder 1 oder

2 Antiepileptika hatten. In der Baseline mussten bei den Patienten mindestens 8 fokale Anfälle aufgetreten sein. Die primären Endpunkte in den Phase-3-Studien waren die prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Plazebo und die 50 %ige Responderrate definiert als 50 %ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline.

Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie waren Carbamazepin (40,6 %), Lamotrigin (25,2 %), Valproat (20,5 %), Oxcarbazepin (16,0 %), Topiramamat (13,5 %), Phenytoin (10,2 %) und Levetiracetam (9,8 %). Die Anfallshäufigkeit bei Baseline über alle 3 Studien war im Median 9 Anfälle in 28 Tagen. Die Epilepsiedauer betrug bei den Patienten im Mittel etwa 23 Jahre.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt gesehen, war Brivaracetam in einer Dosis zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag wirksam als Zusatzbehandlung für fokale Anfälle bei Patienten im Alter ab 16 Jahren.

Tabelle 2: Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse für die Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage

Studie	Plazebo	Brivaracetam		
		* Statistisch signifikant (p-Wert)		
		50 mg/Tag	100 mg/Tag	200 mg/Tag
	n = 418	n = 161	n = 332	n = 249
<b>Studie N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n = 96	n = 101		
50 % Responderrate	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	22,0* (p = 0,0040)	~	~
<b>Studie N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responderrate	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p = 0,023)	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	9,2 (p = 0,0274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p = 0,0097)	~
<b>Studie N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% Responderrate	21,6	~	38,9 (p < 0,001)	37,8 (p < 0,001)
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

n = randomisierte Patienten, die mindestens 1 Dosis der Prüfmedikation erhalten haben

~ Dosis nicht untersucht

\* Statistisch signifikant

<sup>(1)</sup> Annähernd 20 % der Patienten erhielten gleichzeitig Levetiracetam

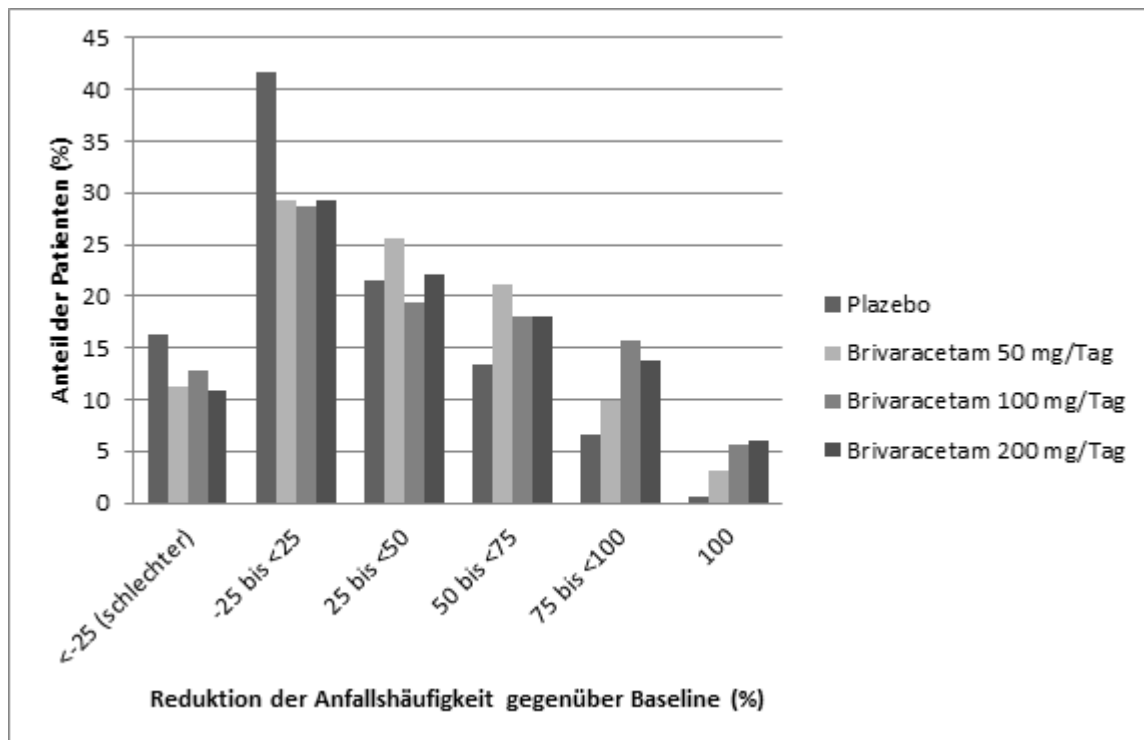
<sup>(2)</sup> Das primäre Ergebnis für N01252 erreichte mit dem sequenziellen Testverfahren keine statistische Signifikanz. Die 100 mg/Tag Dosis war nominell signifikant.

In den klinischen Studien war eine Reduktion der Anfallshäufigkeit höher mit der Dosis 100 mg/Tag als mit 50 mg/Tag im Vergleich zu Plazebo. Neben einer dosisabhängigen Zunahme der Häufigkeit von Somnolenz und Fatigue, hatte Brivaracetam 50 mg/Tag und 100 mg/Tag ein vergleichbares Sicherheitsprofil einschließlich ZNS-bedingter Nebenwirkungen sowie bei Langzeitanwendung.

Abbildung 1 zeigt den Prozentsatz von Patienten (ausgeschlossen davon Patienten, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten) nach Kategorie der Reduktion der Häufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage gegenüber Baseline in allen 3 Studien. Patienten mit einer Erhöhung der Häufigkeit fokaler Anfälle von mehr als 25 % sind links als "schlechter" dargestellt. Patienten mit einer Verbesserung der prozentualen Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline sind in den vier Kategorien rechts dargestellt. Die prozentualen Anteile von Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion

der Anfallshäufigkeit waren 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % und 37,8 % für Plazebo, 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag.

Abb. 1: Anteil der Patienten nach Kategorie des Ansprechens der Anfälle auf Brivaracetam und Plazebo über alle drei doppelblinden Zulassungsstudien über 12 Wochen



In einer gepoolten Auswertung von drei Zulassungsstudien wurden keine Unterschiede bei der Wirksamkeit (gemessen als 50 % Responderate) innerhalb des Dosisbereichs 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag beobachtet, wenn Brivaracetam zusammen mit induzierenden oder nicht-induzierenden Antiepileptika verabreicht wurde. In den klinischen Studien erreichten 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) und 4,0 % (10/249) der Patienten Anfallsfreiheit unter Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag während der 12-wöchigen Behandlungsdauer, verglichen mit 0,5 % (2/418) unter Plazebo.

Eine Verbesserung der prozentualen Reduktion der medianen Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline wurde bei Patienten mit Anfällen vom Typ IC (sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) unter Behandlung mit Brivaracetam beobachtet (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) und 82,1 % (n=75) der Patienten unter Behandlung mit Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag, verglichen mit Plazebo 33,3 % (n=115)).

Die Wirksamkeit von Brivaracetam in der Monotherapie wurde nicht untersucht. Brivaracetam wird nicht zur Anwendung in der Monotherapie empfohlen.

#### Behandlung mit Levetiracetam

In zwei randomisierten, plazebokontrollierten Phase 3-Studien wurde Levetiracetam gleichzeitig als Antiepileptikum bei etwa 20 % der Patienten angewendet. Obwohl die Zahl der Probanden begrenzt ist, wurde kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Plazebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten, was möglicherweise an der Konkurrenz der SV2A-Bindungsstelle liegen kann. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet.

In einer dritten Studie zeigte eine vorab definierte Auswertung von Patienten, die zuvor Levetiracetam erhalten hatten, die Wirksamkeit von 100 mg/Tag und 200 mg/Tag im Vergleich zu Plazebo. Die an diesen Patienten beobachtete geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten, die Levetiracetam naiv waren, ist wahrscheinlich auf die größere Zahl vorheriger eingesetzter Antiepileptika und die höhere Anfallsfrequenz bei Baseline zurückzuführen.

#### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

An drei doppelblinden, plazebokontrollierten Zulassungsstudien nahmen 38 ältere Patienten im Alter zwischen 65 und 80 Jahren teil. Obwohl die Daten begrenzt sind, war die Wirksamkeit mit der von jüngeren Probanden vergleichbar.

#### *Offene Erweiterungsstudien*

Über alle Studien wurden 81,7 % der Patienten, welche die randomisierten Studien abgeschlossen hatten, in die offenen Langzeiterweiterungsstudien aufgenommen. Seit Eintritt in die randomisierten Studien waren 5,3 % der Probanden, die Brivaracetam 6 Monate lang erhalten hatten (n=1.500), anfallsfrei, verglichen mit 4,6 % und 3,7 % der Probanden, bei denen die Einnahme über 12 Monate (n=1.188) bzw. 24 Monate (n=847) erfolgte. Da ein großer Anteil der Probanden (26 %) die offenen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit beendeten, könnte ein Selektionsbias aufgetreten sein, da die Probanden, die in der Studie verblieben, besser auf die Behandlung ansprachen als diejenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2). Brivaracetam wurde bei diesen Patienten in einer offenen Kurzzeit-Pharmakokinetikstudie und einer noch laufenden offenen Erweiterungsstudie bei 152 Probanden im Alter von 1 Monat bis 16 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brivaracetam eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Epilepsie mit fokalen Anfällen gewährt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Brivaracetam Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Lösung zur intravenösen Injektion weisen dieselbe AUC auf, während die maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Anwendung etwas höher ist. Die Pharmakokinetik von Brivaracetam ist linear und zeitunabhängig, mit einer niedrigen intra- und interindividuellen Variabilität, außerdem ist die Resorption vollständig, die Proteinbindung sehr niedrig, die Ausscheidung über die Nieren erfolgt nach ausgiebiger Biotransformation und es hat pharmakologisch nicht aktive Metaboliten.

#### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Brivaracetam rasch und vollständig resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 100 %. Der  $t_{\max}$  für Tabletten, die ohne Nahrung eingenommen werden, beträgt im Median 1 Stunde ( $t_{\max}$ -Bereich liegt bei 0,25 bis 3 Std.).

Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamte die Resorptionsrate (im Median  $t_{\max}$  3 Std.) und reduzierte die maximale Plasmakonzentration (37 % niedriger) von Brivaracetam, während das Ausmaß der Resorption unverändert blieb.

#### Verteilung

Brivaracetam wird schwach ( $\leq 20$  %) an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5 l/kg; dieser Wert kommt dem des gesamten Körperwasser recht nahe.

Aufgrund seiner Lipophilie (Log P) verfügt Brivaracetam über eine hohe Membranpermeabilität.

## Biotransformation

Brivaracetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. *In vitro* wird die Hydroxylierung von Brivaracetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu der gleichen hydroxylierten Säure abgebaut. *In vivo* ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-fache verringert, während Brivaracetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

## Elimination

Brivaracetam wird hauptsächlich über Verstoffwechslung und Ausscheidung mit dem Urin eliminiert. Mehr als 95 % der Dosis, einschließlich Metaboliten, werden innerhalb von 72 Stunden nach Einnahme mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % wird über den Stuhl und weniger als 10 % Brivaracetam werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit im Plasma ( $t_{1/2}$ ) beträgt etwa 9 Stunden. Die gesamte Plasmaclearance bei Patienten wurde auf 3,6 l/Std. geschätzt.

## Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich von 10 mg bis mindestens 600 mg proportional zur Dosis.

## Arzneimittelwechselwirkungen

Brivaracetam wird über mehrere Stoffwechselwege abgebaut, einschließlich renaler Exkretion, CYP-unabhängige Hydrolyse und CYP-vermittelte Oxidation. *In vitro* ist Brivaracetam kein Substrat des humanen P-Glycoproteins (P-gp), der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP) 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der Organischen Anionen-Transporter-Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3.

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 und 3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte.

*In vitro* hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2.

## Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

In einer Studie bei älteren Probanden (im Alter von 65 bis 79 Jahre; Kreatinin-Clearance 53 bis 98 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>), die Brivaracetam 400 mg/Tag auf zwei Gaben pro Tag verteilt erhielten, betrug die Halbwertszeit von Brivaracetam im Plasma 7,9 Stunden bzw. 9,3 Stunden in den Altersgruppen 65 bis 75 bzw. >75 Jahre. Die Steady-State-Plasmaclearance von Brivaracetam (0,76 ml/Min./kg) war mit den Werten von gesunden jungen männlichen Probanden vergleichbar (0,83 ml/Min./kg) (siehe Abschnitt 4.2).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Studie bei Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup> und nicht dialysepflichtig) ergab, dass der AUC-Wert von Brivaracetam im Plasma im Vergleich zu gesunden Probanden mäßig erhöht war (+ 21 %), während die AUC-Werte der Säure-, Hydroxy- und Hydroxysäure-Metaboliten um das 3-, 4- bzw. 21-fache erhöht waren. Die renale Clearance dieser nicht-aktiven Metaboliten war um das 10-fache reduziert. Der Hydroxysäure-

Metabolit führte in den nicht-klinischen Studien zu keinen Sicherheitsbedenken. Brivaracetam wurde nicht bei Hämodialyse-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer pharmakokinetischen Studie bei Probanden mit Leberzirrhose (Child-Pugh Grad A, B und C) wurden vergleichbare Zunahmen der Konzentration von Brivaracetam unabhängig vom Schweregrad der Krankheit (50 %, 57 % und 59 %) im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

In einer pharmakokinetischen Studie bei 99 Probanden im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren unter Behandlung mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis verhielten. Aus Populations-Pharmakokinetik-Modellen geht hervor, dass die Dosis 2,0 mg/kg zweimal täglich dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergibt wie bei Erwachsenen, die 100 mg zweimal täglich erhalten.

#### *Körpergewicht*

Eine Reduzierung der Steady-State-Plasmakonzentration um 40 % wurde über einen Körpergewichtsbereich von 46 kg bis 115 kg geschätzt. Dies wird jedoch nicht als klinisch relevanter Unterschied betrachtet.

#### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die Pharmakokinetik von Brivaracetam wurde in einem Populations-Pharmakokinetik-Modell mit Epilepsie-Patienten nicht signifikant durch die ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Asiaten) beeinflusst. Die Zahl der Patienten mit anderem ethnischen Hintergrund war begrenzt.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Der EC<sub>50</sub> (Brivaracetam-Konzentration im Plasma, die 50 % des maximalen Effekts entspricht) wurde auf 0,57 mg/l geschätzt. Diese Plasmakonzentration liegt leicht über der medianen Konzentration, die nach Brivaracetam-Dosen von 50 mg/Tag erreicht wird. Eine weitere Anfallsreduktion wird durch eine Dosiserhöhung auf 100 mg/Tag erzielt und erreicht ein Plateau bei 200 mg/Tag.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur Sicherheitspharmakologie waren die deutlichsten Wirkungen ZNS-bezogen (vor allem vorübergehende ZNS-Depression und reduzierte spontane Bewegungsaktivität), die bei einem Vielfachen (mehr als dem 50fachen) der pharmakologisch aktiven Dosis von 2 mg/kg Brivaracetam lagen. Lern- und Gedächtnisfunktion wurden von Brivaracetam nicht beeinträchtigt.

Ergebnisse, die nicht in klinischen Studien, aber in „Repeat-Dose“-Toxizitätsstudien an Hunden mit ähnlicher Exposition wie der klinischen Plasma-AUC beobachtet wurden, waren hepatotoxische Effekte (vor allem Porphyrie). Jedoch lassen die toxikologischen Daten, die bei Brivaracetam und einer strukturverwandten Substanz gesammelt wurden, darauf schließen, dass die Leberveränderungen beim Hund über Mechanismen zustande kommen, die für den Menschen nicht relevant sind. Keine unerwünschten Leberveränderungen wurden bei Ratten und Affen nach Langzeitanwendung von Brivaracetam (5- bis 42fach über der klinischen Exposition (AUC)) festgestellt. Bei Affen traten ZNS-Symptome (Niederlegen, Gleichgewichtsstörungen, ungeschickte Bewegungen) bei einer C<sub>max</sub> 64fach über der klinischen C<sub>max</sub> auf, die mit der Zeit weniger erkennbar waren.

In Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen auf kein onkogenes Potenzial hin. Hingegen zeigten die

Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, die als nicht-genotoxisch in der Wirkung bewertet wurde und die mit einer Phenobarbiton-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8fache über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in vergleichbaren maternalen Plasmakonzentrationen über.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

#### Untersuchungen an Jungtieren

Bei jungen Ratten führte Brivaracetam in der 6- bis 15fachen über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis zu Entwicklungsstörungen (d.h. Mortalität, klinische Zeichen, reduziertes Körpergewicht und geringeres Gehirngewicht). Nebenwirkungen auf die ZNS-Funktion oder die Ergebnisse neuropathologischer und hirn-histopathologischer Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen in der 6fachen über der klinischen Exposition (AUC) mit denen bei erwachsenen Tieren vergleichbar. In keiner dieser Untersuchungen traten unerwünschte Wirkungen auf die normalen Entwicklungs- oder Reifungsendpunkte auf.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kern

Croscarmellose-Natrium  
Lactose-Monohydrat  
Betadex  
Lactose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

##### Briviact 10 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum

##### Briviact 25 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

##### Briviact 50 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)



Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

#### Briviact 75 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

#### Briviact 100 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Briviact 10 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterepackungen
- Packungen mit 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterepackungen

#### Briviact 25 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterepackungen
- Packungen mit 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterepackungen

#### Briviact 50 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterepackungen
- Packungen mit 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterepackungen

#### Briviact 75 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterepackungen
- Packungen mit 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterepackungen

### Briviact 100 mg Filmtabletten

- Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen
- Packungen mit 100 x 1 Filmtablette in PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter (ml) enthält 10 mg Brivaracetam.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein ml Lösung zum Einnehmen enthält 239,8 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E420), 1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und 1,16 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Leicht viskose, klare, farblose bis gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Die Dosis sollte auf zwei gleich große Dosen - eine am Morgen und eine am Abend – aufgeteilt werden. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im Dosierungsbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

#### *Vergessene Dosen*

Wenn Patienten eine Dosis oder mehrere Dosen vergessen haben, wird empfohlen, dass sie - sobald es ihnen wieder einfällt - eine Einzeldosis einnehmen und die darauf folgende Dosis zur gewohnten Zeit abends oder morgens einnehmen. Dadurch kann verhindert werden, dass die Brivaracetam-Konzentration im Plasma unter den wirksamen Spiegel fällt und dass Durchbruchanfälle auftreten.

#### *Beendigung der Therapie*

Falls Brivaracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer wöchentlichen Verringerung der Tagesdosis um 50 mg. Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

## Spezielle Patientengruppen

### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Auf Grund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag sollte erwogen werden. Eine maximale Tagesdosis von 150 mg aufgeteilt auf zwei Dosen wird bei allen Stadien von Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

## Art der Anwendung

Brivaracetam Lösung zum Einnehmen kann kurz vor der Einnahme in Wasser oder Saft verdünnt und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Brivaracetam Lösung zum Einnehmen kann mit einer nasogastralen Sonde oder einer PEG-Sonde verabreicht werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Suizidgedanken und -verhalten

Suizidgedanken und -verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika – einschließlich Brivaracetam – für verschiedene Indikationen behandelt wurden. In einer Metaanalyse randomisierter plazebokontrollierter Studien mit Antiepileptika wurde ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten festgestellt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht geklärt und anhand der vorliegenden Daten kann die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Brivaracetam nicht ausgeschlossen werden.

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Brivaracetam bei Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion vor. Dosisanpassungen werden bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### Sonstige Bestandteile

#### *Natriumgehalt*

Brivaracetam Lösung zum Einnehmen enthält Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

#### *Fructose-Intoleranz*

Die Lösung zum Einnehmen enthält Sorbitol (Ph.Eur.) (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### *Sonstiger Bestandteil, der eine Intoleranz auslösen kann*

Die Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), das Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### *Gleichzeitige Behandlung mit Levetiracetam*

In klinischen Studien wurde, obwohl die Zahl der Patienten begrenzt war, kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

##### *Wechselwirkung mit Alkohol*

In einer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungsstudie zwischen einer Einzeldosis Brivaracetam 200 mg und einer Dauerinfusion von Ethanol 0,6 g/l bei gesunden Probanden trat keine pharmakokinetische Wechselwirkung auf, aber Brivaracetam verdoppelte in etwa die Wirkung von Alkohol auf Psychomotorik, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Die gleichzeitige Einnahme von Brivaracetam und Alkohol wird nicht empfohlen.

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### *Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Brivaracetam*

*In vitro*-Untersuchungen legen nahe, dass Brivaracetam ein geringes Wechselwirkungspotenzial hat. Der Hauptabbauweg von Brivaracetam erfolgt über eine CYP-unabhängige Hydrolyse. Ein zweiter Abbauweg schließt eine Hydroxylierung ein, die über CYP2C19 vermittelt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet.

##### *Rifampicin*

Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken Enzyminduktor Rifampicin (600 mg/Tag über 5 Tage) reduzierte bei gesunden Probanden die Brivaracetam-AUC = area under the plasma concentration curve) um 45 %. Wenn Patienten eine Behandlung mit Rifampicin beginnen oder beenden, sollte der behandelnde Arzt eine Anpassung der Brivaracetam-Dosis in Erwägung ziehen.

##### *Antiepileptika mit starker Enzyminduktion*

Wenn Brivaracetam gleichzeitig mit stark enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) angewendet wird, sinkt die Brivaracetam-Plasmakonzentration. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich (siehe Tabelle 1).

##### *Andere Enzyminduktoren*

Andere starke Enzyminduktoren (z. B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können ebenfalls die systemische Brivaracetam-Konzentration reduzieren. Daher sollte eine Behandlung mit Johanniskraut mit Vorsicht begonnen bzw. beendet werden.

#### *Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel*

Die Anwendung von 50 bzw. 150 mg Brivaracetam/Tag beeinflusste nicht die AUC von Midazolam (metabolisiert über CYP3A4). Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP3A4-vermittelten Wechselwirkung wird als gering betrachtet.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Brivaracetam die CYP450-Isoformen außer CYP2C19 nicht oder kaum hemmte. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Diazepam), erhöhen. Bei *in vitro*-Untersuchungen induzierte Brivaracetam nicht CYP1A1/2, aber CYP3A4 und CYP2B6. *In vivo* wurde keine Induktion von CYP3A4 gefunden (siehe zuvor Midazolam). Eine Induktion von CYP2B6 wurde *in vivo* nicht untersucht. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Efavirenz), erniedrigen. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zur Bestimmung der möglichen Hemmwirkungen auf Transporter ließen den Schluss zu, dass es keine klinisch relevanten Wirkungen gab, außer für OAT3. *In vitro* hemmt Brivaracetam OAT3 mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration, die 42fach höher als die  $C_{max}$  der klinisch höchsten Dosis ist. Brivaracetam 200 mg/Tag kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen.

#### Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antiepileptika wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase 2-3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der plazebokontrollierten Phase 2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien (für die Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Topiramamat) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 1 zusammengefasst (eine Zunahme wird dargestellt mit „↑“, eine Abnahme wird dargestellt mit „↓“, der Bereich unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve wird dargestellt als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration wird dargestellt als  $C_{max}$ ).

Tabelle 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika

<b>Gleichzeitig angewendetes Antiepileptikum</b>	<b>Einfluss des Antiepileptikums auf die Brivaracetam-Plasmakonzentration</b>	<b>Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentration des Antiepileptikums</b>
Carbamazepin	AUC 29 % ↓ $C_{max}$ 13 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin - Kein Einfluss Carbamazepin - Epoxid ↑ (siehe unten) Keine Dosisanpassung erforderlich.
Clobazam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Clonazepam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lacosamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Kein Einfluss	Kein Einfluss (Monohydroxy-Derivat, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss
Phenytoin	AUC 21 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> $C_{max}$ 20 % ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramamat	Kein Einfluss	Kein Einfluss

Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss

<sup>a</sup> Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.

### *Carbamazepin*

Brivaracetam ist ein mittelstarker, reversibler Inhibitor der Epoxidhydrolase, was zu einer erhöhten Konzentration von Carbamazepinepoxid – einem aktiven Metaboliten von Carbamazepin - führt. In kontrollierten Studien stieg die Carbamazepinepoxid-Konzentration im Plasma bei geringer Schwankungsbreite im Mittel um 37 %, 62 % und 98 % mit Brivaracetam-Dosen von jeweils 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag. Es wurden keine sicherheitsrelevanten Risiken beobachtet. Ein additiver Effekt von Brivaracetam und Valproat auf die AUC von Carbamazepinepoxid lag nicht vor.

### Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Brivaracetam (100 mg/Tag) und einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer der beiden Substanzen. Wurde Brivaracetam gleichzeitig in einer Dosis von 400 mg/Tag (zweifache empfohlene maximale Tagesdosis) mit einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) eingenommen, wurde eine Reduzierung der AUC-Werte von Östrogen und Gestagen von 27 % bzw. 23 % ohne einen Einfluss auf die Ovulationshemmung beobachtet. Allgemein wurde keine Veränderung im zeitlichen Verlauf der Konzentrationsprofile der endogenen Marker Estradiol, Progesteron, LH (luteinisierendes Hormon), FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) beobachtet.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Ärzte sollten mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Brivaracetam einnehmen, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft). Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Brivaracetam erneut sorgfältig abgewogen werden.

### Schwangerschaft

#### *Risiko in Bezug auf Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen*

Für alle Antiepileptika wurde gezeigt, dass bei behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen bei Kindern zwei bis drei Mal höher ist als die entsprechende Zahl von etwa 3 % in der Allgemeinbevölkerung. In der behandelten Gruppe wurde unter Polytherapie ein Anstieg an Missbildungen festgestellt, es ist jedoch nicht geklärt, in welchem Ausmaß die Behandlung und/oder die Grunderkrankung dafür verantwortlich ist. Das Absetzen einer antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führen, die schädlich für die Mutter und das Ungeborene sein könnte.

#### *Risiko in Bezug auf Brivaracetam*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brivaracetam bei Schwangeren vor. Es liegen keine Erfahrungen zum Plazentatransfer beim Menschen vor, aber es wurde bei Ratten gezeigt, dass Brivaracetam die Plazenta leicht durchdringt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Brivaracetam (siehe Abschnitt 5.3).

Brivaracetam wurde als Zusatzbehandlung in klinischen Studien eingesetzt und bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin führte es zu einer dosisabhängigen Zunahme des aktiven Metaboliten Carbamazepinepoxid (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen nur unzureichende Daten vor, um die klinische Signifikanz dieser Wirkung auf die Schwangerschaft zu bestimmen.

Aus Vorsichtsgründen sollte Brivaracetam während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich (z. B. wenn der Nutzen für die Mutter eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus übersteigt).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brivaracetam beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Brivaracetam in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinepoxid, der in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

### Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Brivaracetam auf die Fertilität vor. Bei Ratten gab es unter Brivaracetam keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Brivaracetam hat einen geringen bzw. mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wegen möglicher Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit können bei manchen Patienten Somnolenz, Schwindel und andere Symptome des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten. Daher ist Patienten zu raten, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder möglicherweise gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie mit den Wirkungen von Brivaracetam auf ihre Fähigkeit, diese Aktivitäten durchzuführen, vertraut sind.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt haben in allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit Epilepsie 2.388 Probanden Brivaracetam erhalten, von denen 1.740  $\geq$  6 Monate, 1.363  $\geq$  12 Monate, 923  $\geq$  24 Monate und 569  $\geq$  60 Monate (5 Jahre lang) behandelt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $> 10\%$ ) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3 %) und Schwindel (11 %). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue (8,2 %) mit höherer Inzidenz berichtet. Die Art der in den ersten 7 Behandlungstagen gemeldeten Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen, die für die gesamte Behandlungsdauer berichtet wurden.

Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 3,5 %, 3,4 % und 4,0 % bei Patienten, die Brivaracetam randomisiert in der Dosis 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag erhielten und 1,7 % bei den Patienten, denen Plazebo randomisiert zugewiesen worden waren. Die Nebenwirkungen, die



am häufigsten zu einem Abbruch der Brivaracetam-Therapie führten, waren Schwindel (0,8 %) und Konvulsion (0,8 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der gesamten Sicherheitsdatenbank zu klinischen Studien mit Brivaracetam festgestellt wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen aus klinischen Studien</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Häufig	Influenza
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Gelegentlich	Neutropenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Häufig	Verminderter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Fatigue

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie wurde bei 0,5 % (6/1.099) der Brivaracetam-Patienten und 0 % (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam-Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1.099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Offene Erweiterungsstudien

Bei Patienten, die bis zu 8 Jahre in den offenen Erweiterungsstudien nachbeobachtet wurden, war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem, das in plazebokontrollierten Kurzzeit-Studien beobachtet wurde.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdatenlage aus offenen Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren ist begrenzt. Insgesamt 152 Kinder (im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahre) wurden mit Brivaracetam in einer Pharmakokinetik-Studie und einer anschließenden Nachbeobachtungsstudie untersucht. Von den begrenzt verfügbaren Daten waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfer als ursächlich zum Arzneimittel erachtet wurden, Somnolenz (10 %), verminderter Appetit (8 %), Fatigue (5 %) und Gewichtsabnahme (5 %). Das Sicherheitsprofil scheint dem bekannten Profil Erwachsener zu entsprechen. Es liegen keine Daten zur Entwicklung des Nervensystems vor. Derzeit liegen keine klinischen Daten zu Neugeborenen vor.

### Ältere Probanden

Von den 130 älteren Probanden, die am Phase-2/3-Entwicklungsprogramm zu Brivaracetam teilnahmen (44 mit Epilepsie), waren 100 im Alter von 65-74 Jahren und 30 im Alter von 75-84 Jahren. Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entspricht offenbar dem von jüngeren Erwachsenen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden gemeldet, der eine Einzeldosis von 1.400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Brivaracetam-Überdosis. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemein unterstützende Maßnahmen umfassen. Brivaracetam wird zu weniger als 10 % mit dem Urin ausgeschieden, von einer Hämodialyse kann daher keine signifikante Verbesserung der Brivaracetam-Clearance erwartet werden (siehe Abschnitt 5.2).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX23

### Wirkmechanismus

Brivaracetam zeigt eine hohe und selektive Affinität für das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A), ein Transmembranglykoprotein, das auf präsynaptischer Ebene in Neuronen und endokrinen Zellen gefunden wird. Obwohl die genaue Rolle dieses Proteins noch geklärt werden muss, wurde gezeigt,

dass es die Exozytose von Neurotransmittern moduliert. Die Bindung an SV2A wird für den primären antikonvulsiven Wirkmechanismus von Brivaracetam gehalten.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (Partial Onset Seizures (POS)) wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, multizentrischen Studien mit fixer Dosis bei Probanden im Alter ab 16 Jahren festgestellt. Die tägliche Brivaracetam-Dosis lag in diesen Studien zwischen 5 und 200 mg/Tag. Sämtliche Studien beinhalteten eine 8-wöchige Baseline, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase ohne Auftitrierung. 1.558 Patienten erhielten die Prüfmedikation, 1.099 davon Brivaracetam. Die Einschlusskriterien der Studie erforderten, dass die Patienten unkontrollierte fokale Anfälle trotz einer Behandlung mit gleichzeitig entweder 1 oder 2 Antiepileptika hatten. In der Baseline mussten bei den Patienten mindestens 8 fokale Anfälle aufgetreten sein. Die primären Endpunkte in den Phase-3-Studien waren die prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Plazebo und die 50 %ige Responderrate definiert als 50 %ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline.

Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie waren Carbamazepin (40,6 %), Lamotrigin (25,2 %), Valproat (20,5 %), Oxcarbazepin (16,0 %), Topiramat (13,5 %), Phenytoin (10,2 %) und Levetiracetam (9,8 %). Die Anfallshäufigkeit bei Baseline über alle 3 Studien war im Median 9 Anfälle in 28 Tagen. Die Epilepsiedauer betrug bei den Patienten im Mittel etwa 23 Jahre.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt gesehen, war Brivaracetam in einer Dosis zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag wirksam als Zusatzbehandlung für fokale Anfälle bei Patienten im Alter ab 16 Jahren.

Tabelle 2: Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse für die Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage

Studie	Plazebo	Brivaracetam		
		* Statistisch signifikant (p-Wert)		
		50 mg/ Tag	100 mg/ Tag	200 mg/ Tag
	n = 418	n = 161	n = 332	n = 249
<b>Studie N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n = 96	n = 101		
50 % Responderrate	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	22,0* (p = 0,0040)	~	~
<b>Studie N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responderrate	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p = 0,023)	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	9,2 (p = 0,0274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p = 0,0097)	~
<b>Studie N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% Responderrate	21,6	~	38,9 (p < 0,001)	37,8 (p < 0,001)
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

n = randomisierte Patienten, die mindestens 1 Dosis der Prüfmedikation erhalten haben

~ Dosis nicht untersucht

\* Statistisch signifikant

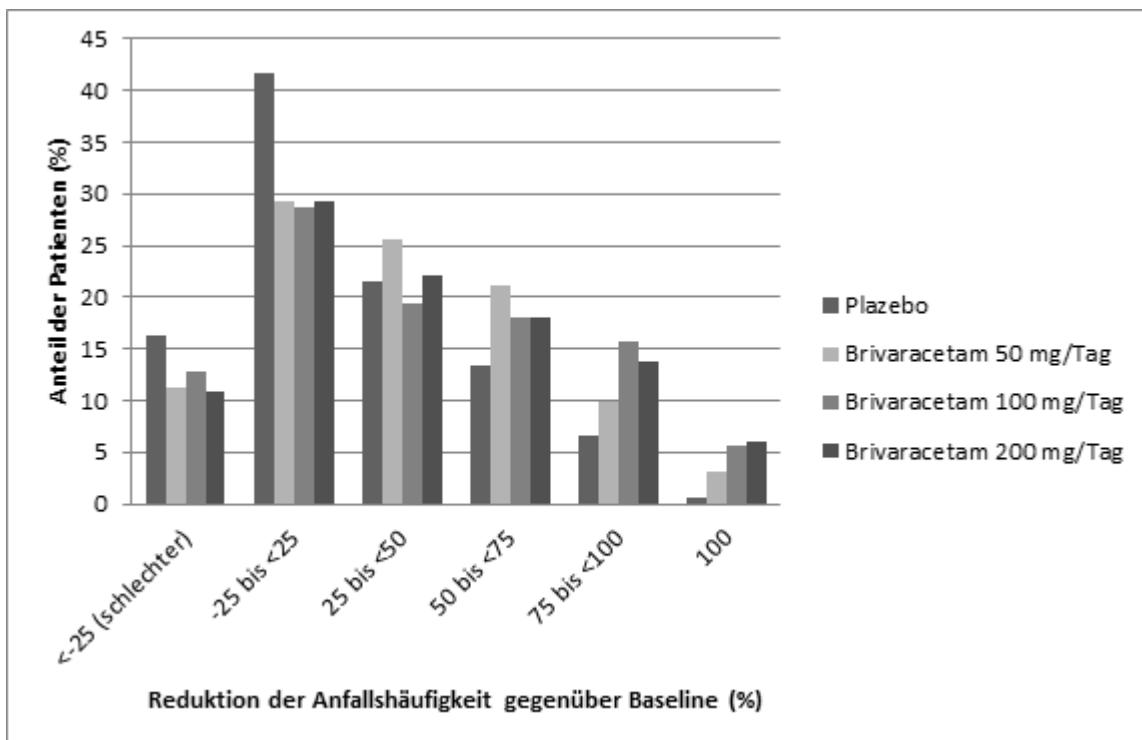
<sup>(1)</sup> Annähernd 20 % der Patienten erhielten gleichzeitig Levetiracetam

<sup>(2)</sup> Das primäre Ergebnis für N01252 erreichte mit dem sequenziellen Testverfahren keine statistische Signifikanz. Die 100 mg/Tag Dosis war nominell signifikant.

In den klinischen Studien war eine Reduktion der Anfallshäufigkeit höher mit der Dosis 100 mg/Tag als mit 50 mg/Tag im Vergleich zu Plazebo. Neben einer dosisabhängigen Zunahme der Häufigkeit von Somnolenz und Fatigue, hatte Brivaracetam 50 mg/Tag und 100 mg/Tag ein vergleichbares Sicherheitsprofil einschließlich ZNS-bedingter Nebenwirkungen sowie bei Langzeitanwendung.

Abbildung 1 zeigt den Prozentsatz von Patienten (ausgeschlossen davon Patienten, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten) nach Kategorie der Reduktion der Häufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage gegenüber Baseline in allen 3 Studien. Patienten mit einer Erhöhung der Häufigkeit fokaler Anfälle von mehr als 25 % sind links als "schlechter" dargestellt. Patienten mit einer Verbesserung der prozentualen Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline sind in den vier Kategorien rechts dargestellt. Die prozentualen Anteile von Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallshäufigkeit waren 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % und 37,8 % für Plazebo, 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag.

Abb. 1: Anteil der Patienten nach Kategorie des Ansprechens der Anfälle auf Brivaracetam und Plazebo über alle drei doppelblinden Zulassungsstudien über 12 Wochen



In einer gepoolten Auswertung von drei Zulassungsstudien wurden keine Unterschiede bei der Wirksamkeit (gemessen als 50 % Responderrate) innerhalb des Dosisbereichs 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag beobachtet, wenn Brivaracetam zusammen mit induzierenden oder nicht-induzierenden Antiepileptika verabreicht wurde. In den klinischen Studien erreichten 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) und 4,0 % (10/249) der Patienten Anfallsfreiheit unter Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag während der 12-wöchigen Behandlungsdauer, verglichen mit 0,5 % (2/418) unter Plazebo.

Eine Verbesserung der prozentualen Reduktion der medianen Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline wurde bei Patienten mit Anfällen vom Typ IC (sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) unter Behandlung mit Brivaracetam beobachtet (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) und 82,1 % (n=75) der Patienten unter Behandlung mit Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag, verglichen mit Plazebo 33,3 % (n=115)).

Die Wirksamkeit von Brivaracetam in der Monotherapie wurde nicht untersucht. Brivaracetam wird nicht zur Anwendung in der Monotherapie empfohlen.

### Behandlung mit Levetiracetam

In zwei randomisierten, plazebokontrollierten Phase 3-Studien wurde Levetiracetam gleichzeitig als Antiepileptikum bei etwa 20 % der Patienten angewendet. Obwohl die Zahl der Probanden begrenzt ist, wurde kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Plazebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten, was möglicherweise an der Konkurrenz der SV2A-Bindungsstelle liegen kann. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet.

In einer dritten Studie zeigte eine vorab definierte Auswertung von Patienten, die zuvor Levetiracetam erhalten hatten, die Wirksamkeit von 100 mg/Tag und 200 mg/Tag im Vergleich zu Plazebo. Die an diesen Patienten beobachtete geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten, die Levetiracetam naiv waren, ist wahrscheinlich auf die größere Zahl vorheriger eingesetzter Antiepileptika und die höhere Anfallsfrequenz bei Baseline zurückzuführen.

### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

An drei doppelblinden, plazebokontrollierten Zulassungsstudien nahmen 38 ältere Patienten im Alter zwischen 65 und 80 Jahren teil. Obwohl die Daten begrenzt sind, war die Wirksamkeit mit der von jüngeren Probanden vergleichbar.

### *Offene Erweiterungsstudien*

Über alle Studien wurden 81,7 % der Patienten, welche die randomisierten Studien abgeschlossen hatten, in die offenen Langzeiterweiterungsstudien aufgenommen. Seit Eintritt in die randomisierten Studien waren 5,3 % der Probanden, die Brivaracetam 6 Monate lang erhalten hatten (n=1.500), anfallsfrei, verglichen mit 4,6 % und 3,7 % der Probanden, bei denen die Einnahme über 12 Monate (n=1.188) bzw. 24 Monate (n=847) erfolgte. Da ein großer Anteil der Probanden (26 %) die offenen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit beendeten, könnte ein Selektionsbias aufgetreten sein, da die Probanden, die in der Studie verblieben, besser auf die Behandlung ansprachen als diejenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten.

### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2). Brivaracetam wurde bei diesen Patienten in einer offenen Kurzzeit-Pharmakokinetikstudie und einer noch laufenden offenen Erweiterungsstudie bei 152 Probanden im Alter von 1 Monat bis 16 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brivaracetam eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Epilepsie mit fokalen Anfällen gewährt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Brivaracetam Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Lösung zur intravenösen Injektion weisen dieselbe AUC auf, während die maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Anwendung etwas höher ist. Die Pharmakokinetik von Brivaracetam ist linear und zeitunabhängig, mit einer niedrigen intra- und interindividuellen Variabilität, außerdem ist die Resorption vollständig, die Proteinbindung sehr niedrig, die Ausscheidung über die Nieren erfolgt nach ausgiebiger Biotransformation und es hat pharmakologisch nicht aktive Metaboliten.

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Brivaracetam rasch und vollständig resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 100 %. Der  $t_{\max}$  für Tabletten, die ohne Nahrung eingenommen werden, beträgt im Median 1 Stunde ( $t_{\max}$ -Bereich liegt bei 0,25 bis 3 Std.). Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamt die Resorptionsrate (im Median  $t_{\max}$  3 Std.) und reduzierte die maximale Plasmakonzentration (37 % niedriger) von Brivaracetam, während das Ausmaß der Resorption unverändert blieb.

### Verteilung

Brivaracetam wird schwach ( $\leq 20$  %) an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5 l/kg; dieser Wert kommt dem des gesamten Körperwasser recht nahe. Aufgrund seiner Lipophilie (Log P) verfügt Brivaracetam über eine hohe Membranpermeabilität.

### Biotransformation

Brivaracetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. *In vitro* wird die Hydroxylierung von Brivaracetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu der gleichen hydroxylierten Säure abgebaut. *In vivo* ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-fache verringert, während Brivaracetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

### Elimination

Brivaracetam wird hauptsächlich über Verstoffwechslung und Ausscheidung mit dem Urin eliminiert. Mehr als 95 % der Dosis, einschließlich Metaboliten, werden innerhalb von 72 Stunden nach Einnahme mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % wird über den Stuhl und weniger als 10 % Brivaracetam werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit im Plasma ( $t_{1/2}$ ) beträgt etwa 9 Stunden. Die gesamte Plasmaclearance bei Patienten wurde auf 3,6 l/Std. geschätzt.

### Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich von 10 mg bis mindestens 600 mg proportional zur Dosis.

### Arzneimittelwechselwirkungen

Brivaracetam wird über mehrere Stoffwechselwege abgebaut, einschließlich renaler Exkretion, CYP-unabhängige Hydrolyse und CYP-vermittelte Oxidation. *In vitro* ist Brivaracetam kein Substrat des humanen P-Glycoproteins (P-gp), der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP) 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der Organischen Anionen-Transporter-Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3.

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 und 3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte.

*In vitro* hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2.

## Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

In einer Studie bei älteren Probanden (im Alter von 65 bis 79 Jahre; Kreatinin-Clearance 53 bis 98 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>), die Brivaracetam 400 mg/Tag auf zwei Gaben pro Tag verteilt erhielten, betrug die Halbwertszeit von Brivaracetam im Plasma 7,9 Stunden bzw. 9,3 Stunden in den Altersgruppen 65 bis 75 bzw. >75 Jahre. Die Steady-State-Plasmaclearance von Brivaracetam (0,76 ml/Min./kg) war mit den Werten von gesunden jungen männlichen Probanden vergleichbar (0,83 ml/Min./kg) (siehe Abschnitt 4.2).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Studie bei Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup> und nicht dialysepflichtig) ergab, dass der AUC-Wert von Brivaracetam im Plasma im Vergleich zu gesunden Probanden mäßig erhöht war (+ 21 %), während die AUC-Werte der Säure-, Hydroxy- und Hydroxysäure-Metaboliten um das 3-, 4- bzw. 21-fache erhöht waren. Die renale Clearance dieser nicht-aktiven Metaboliten war um das 10-fache reduziert. Der Hydroxysäure-Metabolit führte in den nicht-klinischen Studien zu keinen Sicherheitsbedenken. Brivaracetam wurde nicht bei Hämodialyse-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer pharmakokinetischen Studie bei Probanden mit Leberzirrhose (Child-Pugh Grad A, B und C) wurden vergleichbare Zunahmen der Konzentration von Brivaracetam unabhängig vom Schweregrad der Krankheit (50 %, 57 % und 59 %) im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

### *Kinder und Jugendliche*

In einer pharmakokinetischen Studie bei 99 Probanden im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren unter Behandlung mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis verhielten. Aus Populations-Pharmakokinetik-Modellen geht hervor, dass die Dosis 2,0 mg/kg zweimal täglich dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergibt wie bei Erwachsenen, die 100 mg zweimal täglich erhalten.

### *Körpergewicht*

Eine Reduzierung der Steady-State-Plasmakonzentration um 40 % wurde über einen Körpergewichtsbereich von 46 kg bis 115 kg geschätzt. Dies wird jedoch nicht als klinisch relevanter Unterschied betrachtet.

### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die Pharmakokinetik von Brivaracetam wurde in einem Populations-Pharmakokinetik-Modell mit Epilepsie-Patienten nicht signifikant durch die ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Asiaten) beeinflusst. Die Zahl der Patienten mit anderem ethnischen Hintergrund war begrenzt.

## Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Der EC<sub>50</sub> (Brivaracetam-Konzentration im Plasma, die 50 % des maximalen Effekts entspricht) wurde auf 0,57 mg/l geschätzt. Diese Plasmakonzentration liegt leicht über der medianen Konzentration, die nach Brivaracetam-Dosen von 50 mg/Tag erreicht wird. Eine weitere Anfallsreduktion wird durch eine Dosiserhöhung auf 100 mg/Tag erzielt und erreicht ein Plateau bei 200 mg/Tag.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur Sicherheitspharmakologie waren die deutlichsten Wirkungen ZNS-bezogen (vor allem vorübergehende ZNS-Depression und reduzierte spontane Bewegungsaktivität), die bei einem Vielfachen (mehr als dem 50fachen) der pharmakologisch aktiven Dosis von 2 mg/kg Brivaracetam lagen. Lern- und Gedächtnisfunktion wurden von Brivaracetam nicht beeinträchtigt.

Ergebnisse, die nicht in klinischen Studien, aber in „Repeat-Dose“-Toxizitätsstudien an Hunden mit ähnlicher Exposition wie der klinischen Plasma-AUC beobachtet wurden, waren hepatotoxische Effekte (vor allem Porphyrurie). Jedoch lassen die toxikologischen Daten, die bei Brivaracetam und einer strukturverwandten Substanz gesammelt wurden, darauf schließen, dass die Leberveränderungen beim Hund über Mechanismen zustande kommen, die für den Menschen nicht relevant sind. Keine unerwünschten Leberveränderungen wurden bei Ratten und Affen nach Langzeitanwendung von Brivaracetam (5- bis 42fach über der klinischen Exposition (AUC)) festgestellt. Bei Affen traten ZNS-Symptome (Niederlegen, Gleichgewichtsstörungen, ungeschickte Bewegungen) bei einer  $C_{max}$  64fach über der klinischen  $C_{max}$  auf, die mit der Zeit weniger erkennbar waren.

In Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen auf kein onkogenes Potenzial hin. Hingegen zeigten die Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, die als nicht-genotoxisch in der Wirkung bewertet wurde und die mit einer Phenobarbiton-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8fache über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in vergleichbaren maternalen Plasmakonzentrationen über.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

#### Untersuchungen an Jungtieren

Bei jungen Ratten führte Brivaracetam in der 6- bis 15fachen über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis zu Entwicklungsstörungen (d.h. Mortalität, klinische Zeichen, reduziertes Körpergewicht und geringeres Gehirngewicht). Nebenwirkungen auf die ZNS-Funktion oder die Ergebnisse neuropathologischer und hirn-histopathologischer Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen in der 6fachen über der klinischen Exposition (AUC) mit denen bei erwachsenen Tieren vergleichbar. In keiner dieser Untersuchungen traten unerwünschte Wirkungen auf die normalen Entwicklungs- oder Reifungsendpunkte auf.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitrat (Ph.Eur.)  
Citronensäure (zur pH-Wert-Einstellung)  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)  
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)  
Sucralose  
Sorbitol-Lösung (Ph.Eur.)  
Glycerol (E422)  
Himbeer-Aroma (Propylenglycol 90 % - 98 %)  
Gereinigtes Wasser



## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Anbruch: 5 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

300 ml Braunglasflasche (Typ III) mit weißem, kindergesichertem Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel mit einer 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen, Polyethylen) und einem Adapter für die Spritze (Polyethylen).

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes (verdünntes oder unverdünntes) Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/021

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter (ml) enthält 10 mg Brivaracetam.  
Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 50 mg Brivaracetam.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung  
Klare, farblose Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Behandlung mit Brivaracetam kann entweder über eine intravenöse oder eine orale Anwendung begonnen werden. Bei der Umstellung von der oralen auf die intravenöse Anwendung oder umgekehrt sollten die tägliche Gesamtdosis und die Anwendungshäufigkeit beibehalten werden. Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung ist eine Alternative für Patienten, bei denen eine orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Die Dosis sollte auf zwei gleich große Dosen - eine am Morgen und eine am Abend – aufgeteilt werden. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im Dosierungsbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Es liegen keine Erfahrungen für eine zweimal tägliche intravenöse Anwendung von Brivaracetam für einen Zeitraum länger als vier Tage vor.

#### *Vergessene Dosen*

Wenn Patienten eine Dosis oder mehrere Dosen vergessen haben, wird empfohlen, dass sie - sobald es ihnen wieder einfällt - eine Einzeldosis einnehmen und die darauf folgende Dosis zur gewohnten Zeit abends oder morgens einnehmen. Dadurch kann verhindert werden, dass die Brivaracetam-Konzentration im Plasma unter den wirksamen Spiegel fällt und dass Durchbruchanfälle auftreten.

#### *Beendigung der Therapie*

Falls Brivaracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer wöchentlichen Verringerung der Tagesdosis um 50 mg. Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Auf Grund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag sollte erwogen werden. Eine maximale Tagesdosis von 150 mg aufgeteilt auf zwei Dosen wird bei allen Stadien von Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

- Intravenöse Bolusinjektion: Brivaracetam kann ohne Verdünnung als intravenöse Bolusinjektion angewendet werden.
- Intravenöse Infusion: Brivaracetam kann mit einem kompatiblen Verdünnungsmittel verdünnt und als intravenöse Infusion über 15 Minuten angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Brivaracetam als Bolusinjektion bzw. intravenöse Infusion wurde nicht in Akutsituationen wie z. B. Status epilepticus untersucht und ist daher für solche Situationen nicht empfohlen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Suizidgedanken und -verhalten

Suizidgedanken und -verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika – einschließlich Brivaracetam – für verschiedene Indikationen behandelt wurden. In einer Metaanalyse randomisierter

plazebokontrollierter Studien mit Antiepileptika wurde ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten festgestellt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht geklärt und anhand der vorliegenden Daten kann die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Brivaracetam nicht ausgeschlossen werden.

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Brivaracetam bei Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion vor. Dosisanpassungen werden bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Natriumgehalt

Die Injektions-/Infusionslösung enthält 0,83 mmol (bzw. 19,14 mg) Natrium je Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### *Gleichzeitige Behandlung mit Levetiracetam*

In klinischen Studien wurde, obwohl die Zahl der Patienten begrenzt war, kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

##### *Wechselwirkung mit Alkohol*

In einer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungsstudie zwischen einer Einzeldosis Brivaracetam 200 mg und einer Dauerinfusion von Ethanol 0,6 g/l bei gesunden Probanden trat keine pharmakokinetische Wechselwirkung auf, aber Brivaracetam verdoppelte in etwa die Wirkung von Alkohol auf Psychomotorik, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Die gleichzeitige Einnahme von Brivaracetam und Alkohol wird nicht empfohlen.

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### *Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Brivaracetam*

*In vitro*-Untersuchungen legen nahe, dass Brivaracetam ein geringes Wechselwirkungspotenzial hat. Der Hauptabbauweg von Brivaracetam erfolgt über eine CYP-unabhängige Hydrolyse. Ein zweiter Abbauweg schließt eine Hydroxylierung ein, die über CYP2C19 vermittelt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet.

##### *Rifampicin*

Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken Enzyminduktor Rifampicin (600 mg/Tag über 5 Tage) reduzierte bei gesunden Probanden die Brivaracetam-AUC (= area under the plasma concentration curve) um 45 %. Wenn Patienten eine Behandlung mit Rifampicin beginnen oder beenden, sollte der behandelnde Arzt eine Anpassung der Brivaracetam-Dosis in Erwägung ziehen.

### *Antiepileptika mit starker Enzyminduktion*

Wenn Brivaracetam gleichzeitig mit stark enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) angewendet wird, sinkt die Brivaracetam-Plasmakonzentration. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich (siehe Tabelle 1).

### *Andere Enzyminduktoren*

Andere starke Enzyminduktoren (z. B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können ebenfalls die systemische Brivaracetam-Konzentration reduzieren. Daher sollte eine Behandlung mit Johanniskraut mit Vorsicht begonnen bzw. beendet werden.

### *Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel*

Die Anwendung von 50 bzw. 150 mg Brivaracetam/Tag beeinflusste nicht die AUC von Midazolam (metabolisiert über CYP3A4). Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP3A4-vermittelten Wechselwirkung wird als gering betrachtet.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Brivaracetam die CYP450-Isoformen außer CYP2C19 nicht oder kaum hemmt. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Diazepam), erhöhen. Bei *in vitro*-Untersuchungen induzierte Brivaracetam nicht CYP1A1/2, aber CYP3A4 und CYP2B6. *In vivo* wurde keine Induktion von CYP3A4 gefunden (siehe zuvor Midazolam). Eine Induktion von CYP2B6 wurde *in vivo* nicht untersucht. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Efavirenz), erniedrigen. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zur Bestimmung der möglichen Hemmwirkungen auf Transporter ließen den Schluss zu, dass es keine klinisch relevanten Wirkungen gab, außer für OAT3. *In vitro* hemmt Brivaracetam OAT3 mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration, die 42fach höher als die  $C_{max}$  der klinisch höchsten Dosis ist. Brivaracetam 200 mg/Tag kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen.

### Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antiepileptika wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase 2-3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der plazebokontrollierten Phase 2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien (für die Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Topiramid) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 1 zusammengefasst (eine Zunahme wird dargestellt mit „↑“, eine Abnahme wird dargestellt mit „↓“, der Bereich unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve wird dargestellt als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration wird dargestellt als  $C_{max}$ ).

Tabelle 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika

Gleichzeitig angewendetes Antiepileptikum	Einfluss des Antiepileptikums auf die Brivaracetam-Plasmakonzentration	Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentration des Antiepileptikums
Carbamazepin	AUC 29 % ↓ C <sub>max</sub> 13 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin - Kein Einfluss Carbamazepin - Epoxid ↑ (siehe unten) Keine Dosisanpassung erforderlich.
Clobazam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Clonazepam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lacosamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Kein Einfluss	Kein Einfluss (Monohydroxy-Derivat, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss
Phenytoin	AUC 21 % ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramat	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss

<sup>a</sup> Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.

### Carbamazepin

Brivaracetam ist ein mittelstarker, reversibler Inhibitor der Epoxidhydrolase, was zu einer erhöhten Konzentration von Carbamazepinepoxid – einem aktiven Metaboliten von Carbamazepin - führt. In kontrollierten Studien stieg die Carbamazepinepoxid-Konzentration im Plasma bei geringer Schwankungsbreite im Mittel um 37 %, 62 % und 98 % mit Brivaracetam-Dosen von jeweils 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag. Es wurden keine sicherheitsrelevanten Risiken beobachtet. Ein additiver Effekt von Brivaracetam und Valproat auf die AUC von Carbamazepinepoxid lag nicht vor.

### Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Brivaracetam (100 mg/Tag) und einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer der beiden Substanzen. Wurde Brivaracetam gleichzeitig in einer Dosis von 400 mg/Tag (zweifache empfohlene maximale Tagesdosis) mit einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) eingenommen, wurde eine Reduzierung der AUC-Werte von Östrogen und Gestagen von 27 % bzw. 23 % ohne einen Einfluss auf die Ovulationshemmung beobachtet. Allgemein wurde keine Veränderung im zeitlichen Verlauf der Konzentrationsprofile der endogenen Marker Estradiol, Progesteron, LH (luteinisierendes Hormon), FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) beobachtet.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Ärzte sollten mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Brivaracetam anwenden, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft).

Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Brivaracetam erneut sorgfältig abgewogen werden.

### Schwangerschaft

#### *Risiko in Bezug auf Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen*

Für alle Antiepileptika wurde gezeigt, dass bei behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen bei Kindern zwei bis drei Mal höher ist als die entsprechende Zahl von etwa 3 % in der Allgemeinbevölkerung. In der behandelten Gruppe wurde unter Polytherapie ein Anstieg an Missbildungen festgestellt, es ist jedoch nicht geklärt, in welchem Ausmaß die Behandlung und/oder die Grunderkrankung dafür verantwortlich ist. Das Absetzen einer antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führen, die schädlich für die Mutter und das Ungeborene sein könnte.

#### *Risiko in Bezug auf Brivaracetam*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brivaracetam bei Schwangeren vor. Es liegen keine Erfahrungen zum Plazentatransfer beim Menschen vor, aber es wurde bei Ratten gezeigt, dass Brivaracetam die Plazenta leicht durchdringt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Brivaracetam (siehe Abschnitt 5.3).

Brivaracetam wurde als Zusatzbehandlung in klinischen Studien eingesetzt und bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin führte es zu einer dosisabhängigen Zunahme des aktiven Metaboliten Carbamazepinepoxid (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen nur unzureichende Daten vor, um die klinische Signifikanz dieser Wirkung auf die Schwangerschaft zu bestimmen.

Aus Vorsichtsgründen sollte Brivaracetam während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich (z. B. wenn der Nutzen für die Mutter eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus übersteigt).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brivaracetam beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Brivaracetam in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinepoxid, der in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

### Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Brivaracetam auf die Fertilität vor. Bei Ratten gab es unter Brivaracetam keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Brivaracetam hat einen geringen bzw. mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wegen möglicher Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit können bei manchen Patienten Somnolenz, Schwindel und andere Symptome des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten. Daher ist Patienten zu raten, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder möglicherweise gefährliche

Maschinen zu bedienen, bis sie mit den Wirkungen von Brivaracetam auf ihre Fähigkeit, diese Aktivitäten durchzuführen, vertraut sind.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt haben in allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit Epilepsie 2.388 Probanden Brivaracetam erhalten, von denen 1.740  $\geq$  6 Monate, 1.363  $\geq$  12 Monate, 923  $\geq$  24 Monate und 569  $\geq$  60 Monate (5 Jahre lang) behandelt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 10 %) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3 %) und Schwindel (11 %). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue (8,2 %) mit höherer Inzidenz berichtet. Die Art der in den ersten 7 Behandlungstagen gemeldeten Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen, die für die gesamte Behandlungsdauer berichtet wurden.

Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 3,5 %, 3,4 % und 4,0 % bei Patienten, die Brivaracetam randomisiert in der Dosis 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag erhielten und 1,7 % bei den Patienten, denen Placebo randomisiert zugewiesen worden waren. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Brivaracetam-Therapie führten, waren Schwindel (0,8 %) und Konvulsion (0,8 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der gesamten Sicherheitsdatenbank zu klinischen Studien mit Brivaracetam festgestellt wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen aus klinischen Studien</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Häufig	Influenza
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Gelegentlich	Neutropenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Häufig	Verminderter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
<b>Allgemeine</b>	Häufig	Fatigue



Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen aus klinischen Studien
<b>Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie wurde bei 0,5 % (6/1.099) der Brivaracetam-Patienten und 0 % (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam-Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1.099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen bei der intravenösen Anwendung sind generell vergleichbar mit denen, die nach oraler Anwendung beobachtet werden. Unter der intravenösen Anwendung traten bei 2,8 % der Patienten Schmerzen an der Einstichstelle auf.

#### Offene Erweiterungsstudien

Bei Patienten, die bis zu 8 Jahre in den offenen Erweiterungsstudien nachbeobachtet wurden, war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem, das in placebokontrollierten Kurzzeit-Studien beobachtet wurde.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdatenlage aus offenen Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren ist begrenzt. Insgesamt 152 Kinder (im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahre) wurden mit Brivaracetam in einer Pharmakokinetik-Studie und einer anschließenden Nachbeobachtungsstudie untersucht. Von den begrenzt verfügbaren Daten waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfer als ursächlich zum Arzneimittel erachtet wurden, Somnolenz (10 %), verminderter Appetit (8 %), Fatigue (5 %) und Gewichtsabnahme (5 %). Das Sicherheitsprofil scheint dem bekannten Profil Erwachsener zu entsprechen. Es liegen keine Daten zur Entwicklung des Nervensystems vor. Derzeit liegen keine klinischen Daten zu Neugeborenen vor.

#### Ältere Probanden

Von den 130 älteren Probanden, die am Phase-2/3-Entwicklungsprogramm zu Brivaracetam teilnahmen (44 mit Epilepsie), waren 100 im Alter von 65-74 Jahren und 30 im Alter von 75-84 Jahren. Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entspricht offenbar dem von jüngeren Erwachsenen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

## Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden gemeldet, der eine Einzeldosis von 1.400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.

## Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Brivaracetam-Überdosierung. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemein unterstützende Maßnahmen umfassen. Brivaracetam wird zu weniger als 10 % mit dem Urin ausgeschieden, von einer Hämodialyse kann daher keine signifikante Verbesserung der Brivaracetam-Clearance erwartet werden (siehe Abschnitt 5.2).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX23

#### Wirkmechanismus

Brivaracetam zeigt eine hohe und selektive Affinität für das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A), ein Transmembranglykoprotein, das auf präsynaptischer Ebene in Neuronen und endokrinen Zellen gefunden wird. Obwohl die genaue Rolle dieses Proteins noch geklärt werden muss, wurde gezeigt, dass es die Exozytose von Neurotransmittern moduliert. Die Bindung an SV2A wird für den primären antikonvulsiven Wirkmechanismus von Brivaracetam gehalten.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (Partial Onset Seizures (POS)) wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, multizentrischen Studien mit fixer Dosis bei Probanden im Alter ab 16 Jahren festgestellt. Die tägliche Brivaracetam-Dosis lag in diesen Studien zwischen 5 und 200 mg/Tag. Sämtliche Studien beinhalteten eine 8-wöchige Baseline, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase ohne Auftitrierung. 1.558 Patienten erhielten die Prüfmedikation, 1.099 davon Brivaracetam. Die Einschlusskriterien der Studie erforderten, dass die Patienten unkontrollierte fokale Anfälle trotz einer Behandlung mit gleichzeitig entweder 1 oder 2 Antiepileptika hatten. In der Baseline mussten bei den Patienten mindestens 8 fokale Anfälle aufgetreten sein. Die primären Endpunkte in den Phase-3-Studien waren die prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Plazebo und die 50 %ige Responderrate definiert als 50 %ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline.

Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie waren Carbamazepin (40,6 %), Lamotrigin (25,2 %), Valproat (20,5 %), Oxcarbazepin (16,0 %), Topiramat (13,5 %), Phenytoin (10,2 %) und Levetiracetam (9,8 %). Die Anfallshäufigkeit bei Baseline über alle 3 Studien war im Median 9 Anfälle in 28 Tagen. Die Epilepsiedauer betrug bei den Patienten im Mittel etwa 23 Jahre.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt gesehen, war Brivaracetam in einer Dosis zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag wirksam als Zusatzbehandlung für fokale Anfälle bei Patienten im Alter ab 16 Jahren.

Tabelle 2: Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse für die Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage

Studie	Plazebo	Brivaracetam		
		* Statistisch signifikant (p-Wert)		
		50 mg/ Tag	100 mg/ Tag	200 mg/ Tag
	n = 418	n = 161	n = 332	n = 249
<b>Studie N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n = 96	n = 101		
50 % Responderrate	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	22,0* (p = 0,0040)	~	~
<b>Studie N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responderrate	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p = 0,023)	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	9,2 (p = 0,0274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p = 0,0097)	~
<b>Studie N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% Responderrate	21,6	~	38,9 (p < 0,001)	37,8 (p < 0,001)
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Plazebo (%)	NA	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

n = randomisierte Patienten, die mindestens 1 Dosis der Prüfmedikation erhalten haben

~ Dosis nicht untersucht

\* Statistisch signifikant

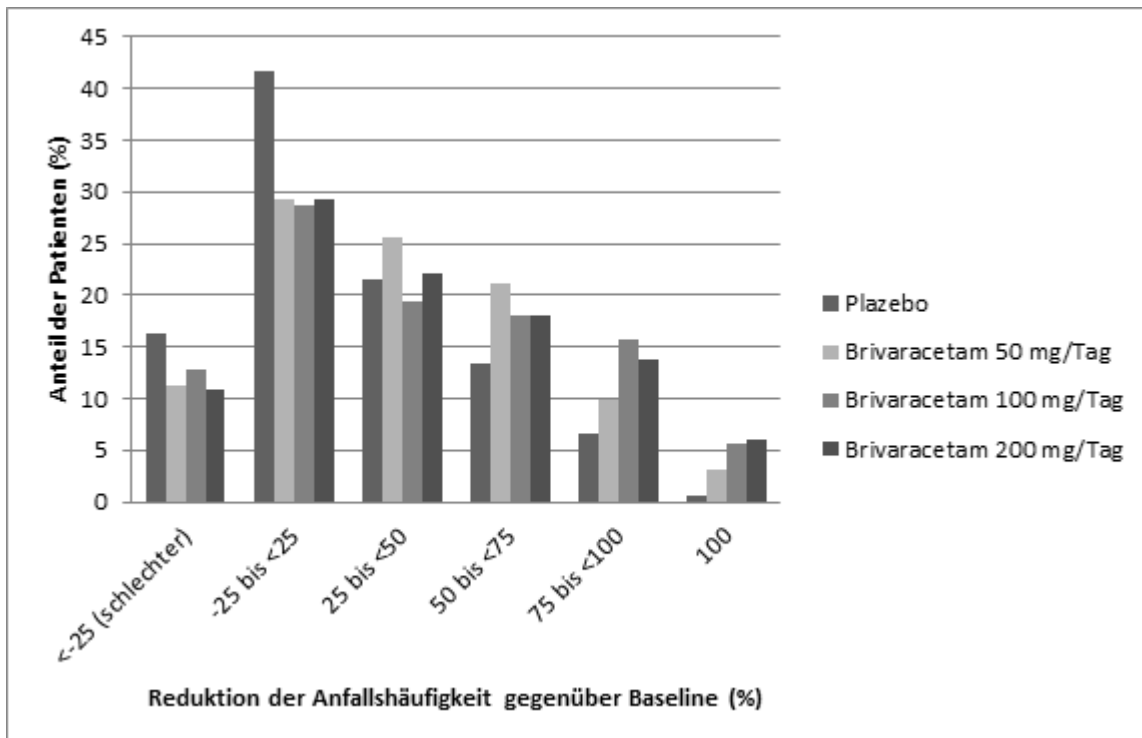
<sup>(1)</sup> Annähernd 20 % der Patienten erhielten gleichzeitig Levetiracetam

<sup>(2)</sup> Das primäre Ergebnis für N01252 erreichte mit dem sequenziellen Testverfahren keine statistische Signifikanz. Die 100 mg/Tag Dosis war nominell signifikant.

In den klinischen Studien war eine Reduktion der Anfallshäufigkeit höher mit der Dosis 100 mg/Tag als mit 50 mg/Tag im Vergleich zu Plazebo. Neben einer dosisabhängigen Zunahme der Häufigkeit von Somnolenz und Fatigue, hatte Brivaracetam 50 mg/Tag und 100 mg/Tag ein vergleichbares Sicherheitsprofil einschließlich ZNS-bedingter Nebenwirkungen sowie bei Langzeitanwendung.

Abbildung 1 zeigt den Prozentsatz von Patienten (ausgeschlossen davon Patienten, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten) nach Kategorie der Reduktion der Häufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage gegenüber Baseline in allen 3 Studien. Patienten mit einer Erhöhung der Häufigkeit fokaler Anfälle von mehr als 25 % sind links als "schlechter" dargestellt. Patienten mit einer Verbesserung der prozentualen Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline sind in den vier Kategorien rechts dargestellt. Die prozentualen Anteile von Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallshäufigkeit waren 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % und 37,8 % für Plazebo, 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag.

Abb. 1: Anteil der Patienten nach Kategorie des Ansprechens der Anfälle auf Brivaracetam und Plazebo über alle drei doppelblinden Zulassungsstudien über 12 Wochen



In einer gepoolten Auswertung von drei Zulassungsstudien wurden keine Unterschiede bei der Wirksamkeit (gemessen als 50 % Responderate) innerhalb des Dosisbereichs 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag beobachtet, wenn Brivaracetam zusammen mit induzierenden oder nicht-induzierenden Antiepileptika verabreicht wurde. In den klinischen Studien erreichten 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) und 4,0 % (10/249) der Patienten Anfallsfreiheit unter Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag während der 12-wöchigen Behandlungsdauer, verglichen mit 0,5 % (2/418) unter Plazebo.

Eine Verbesserung der prozentualen Reduktion der medianen Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline wurde bei Patienten mit Anfällen vom Typ IC (sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) unter Behandlung mit Brivaracetam beobachtet (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) und 82,1 % (n=75) der Patienten unter Behandlung mit Brivaracetam 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag, verglichen mit Plazebo 33,3 % (n=115)).

Die Wirksamkeit von Brivaracetam in der Monotherapie wurde nicht untersucht. Brivaracetam wird nicht zur Anwendung in der Monotherapie empfohlen.

### Behandlung mit Levetiracetam

In zwei randomisierten, plazebokontrollierten Phase 3-Studien wurde Levetiracetam gleichzeitig als Antiepileptikum bei etwa 20 % der Patienten angewendet. Obwohl die Zahl der Probanden begrenzt ist, wurde kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Plazebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten, was möglicherweise an der Konkurrenz der SV2A-Bindungsstelle liegen kann. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet.

In einer dritten Studie zeigte eine vorab definierte Auswertung von Patienten, die zuvor Levetiracetam erhalten hatten, die Wirksamkeit von 100 mg/Tag und 200 mg/Tag im Vergleich zu Plazebo. Die an diesen Patienten beobachtete geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten, die Levetiracetam

naiv waren, ist wahrscheinlich auf die größere Zahl vorheriger eingesetzter Antiepileptika und die höhere Anfallsfrequenz bei Baseline zurückzuführen.

#### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

An drei doppelblinden, plazebokontrollierten Zulassungsstudien nahmen 38 ältere Patienten im Alter zwischen 65 und 80 Jahren teil. Obwohl die Daten begrenzt sind, war die Wirksamkeit mit der von jüngeren Probanden vergleichbar.

#### *Offene Erweiterungsstudien*

Über alle Studien wurden 81,7 % der Patienten, welche die randomisierten Studien abgeschlossen hatten, in die offenen Langzeiterweiterungsstudien aufgenommen. Seit Eintritt in die randomisierten Studien waren 5,3 % der Probanden, die Brivaracetam 6 Monate lang erhalten hatten (n=1.500), anfallsfrei, verglichen mit 4,6 % und 3,7 % der Probanden, bei denen die Einnahme über 12 Monate (n=1.188) bzw. 24 Monate (n=847) erfolgte. Da ein großer Anteil der Probanden (26 %) die offenen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit beendeten, könnte ein Selektionsbias aufgetreten sein, da die Probanden, die in der Studie verblieben, besser auf die Behandlung ansprachen als diejenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2). Brivaracetam wurde bei diesen Patienten in einer offenen Kurzzeit-Pharmakokinetikstudie und einer noch laufenden offenen Erweiterungsstudie bei 152 Probanden im Alter von 1 Monat bis 16 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brivaracetam eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Epilepsie mit fokalen Anfällen gewährt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Brivaracetam Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Lösung zur intravenösen Injektion weisen dieselbe AUC auf, während die maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Anwendung etwas höher ist. Die Pharmakokinetik von Brivaracetam ist linear und zeitunabhängig, mit einer niedrigen intra- und interindividuellen Variabilität, außerdem ist die Resorption vollständig, die Proteinbindung sehr niedrig, die Ausscheidung über die Nieren erfolgt nach ausgiebiger Biotransformation und es hat pharmakologisch nicht aktive Metaboliten.

#### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Brivaracetam rasch und vollständig resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 100 %. Der  $t_{\max}$  für Tabletten, die ohne Nahrung eingenommen werden, beträgt im Median 1 Stunde ( $t_{\max}$ -Bereich liegt bei 0,25 bis 3 Std.). Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamte die Resorptionsrate (im Median  $t_{\max}$  3 Std.) und reduzierte die maximale Plasmakonzentration (37 % niedriger) von Brivaracetam, während das Ausmaß der Resorption unverändert blieb.

#### Verteilung

Brivaracetam wird schwach ( $\leq 20$  %) an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5 l/kg; dieser Wert kommt dem des gesamten Körperwasser recht nahe. Aufgrund seiner Lipophilie (Log P) verfügt Brivaracetam über eine hohe Membranpermeabilität.

#### Biotransformation

Brivaracetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. *In vitro* wird die Hydroxylierung von Brivaracetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu der gleichen hydroxylierten Säure abgebaut. *In vivo* ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-fache verringert, während Brivaracetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

### Elimination

Brivaracetam wird hauptsächlich über Verstoffwechslung und Ausscheidung mit dem Urin eliminiert. Mehr als 95 % der Dosis, einschließlich Metaboliten, werden innerhalb von 72 Stunden nach Einnahme mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % wird über den Stuhl und weniger als 10 % Brivaracetam werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit im Plasma ( $t_{1/2}$ ) beträgt etwa 9 Stunden. Die gesamte Plasmaclearance bei Patienten wurde auf 3,6 l/Std. geschätzt.

### Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich von 10 mg bis mindestens 600 mg proportional zur Dosis.

### Arzneimittelwechselwirkungen

Brivaracetam wird über mehrere Stoffwechselwege abgebaut, einschließlich renaler Exkretion, CYP-unabhängige Hydrolyse und CYP-vermittelte Oxidation. *In vitro* ist Brivaracetam kein Substrat des humanen P-Glycoproteins (P-gp), der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP) 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der Organischen Anionen-Transporter-Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3.

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 und 3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte.

*In vitro* hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2.

### Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

In einer Studie bei älteren Probanden (im Alter von 65 bis 79 Jahre; Kreatinin-Clearance 53 bis 98 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>), die Brivaracetam 400 mg/Tag auf zwei Gaben pro Tag verteilt erhielten, betrug die Halbwertszeit von Brivaracetam im Plasma 7,9 Stunden bzw. 9,3 Stunden in den Altersgruppen 65 bis 75 bzw. >75 Jahre. Die Steady-State-Plasmaclearance von Brivaracetam (0,76 ml/Min./kg) war mit den Werten von gesunden jungen männlichen Probanden vergleichbar (0,83 ml/Min./kg) (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Studie bei Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup> und nicht dialysepflichtig) ergab, dass der AUC-Wert von Brivaracetam im Plasma im Vergleich zu gesunden Probanden mäßig erhöht war (+ 21 %), während die AUC-Werte der Säure-, Hydroxy- und Hydroxysäure-Metaboliten um das 3-, 4- bzw. 21-fache erhöht waren. Die renale Clearance dieser nicht-aktiven Metaboliten war um das 10-fache reduziert. Der Hydroxysäure-Metabolit führte in den nicht-klinischen Studien zu keinen Sicherheitsbedenken. Brivaracetam wurde nicht bei Hämodialyse-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer pharmakokinetischen Studie bei Probanden mit Leberzirrhose (Child-Pugh Grad A, B und C) wurden vergleichbare Zunahmen der Konzentration von Brivaracetam unabhängig vom Schweregrad der Krankheit (50 %, 57 % und 59 %) im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

### *Kinder und Jugendliche*

In einer pharmakokinetischen Studie bei 99 Probanden im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren unter Behandlung mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis verhielten. Aus Populations-Pharmakokinetik-Modellen geht hervor, dass die Dosis 2,0 mg/kg zweimal täglich dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergibt wie bei Erwachsenen, die 100 mg zweimal täglich erhalten.

### *Körpergewicht*

Eine Reduzierung der Steady-State-Plasmakonzentration um 40 % wurde über einen Körpergewichtsbereich von 46 kg bis 115 kg geschätzt. Dies wird jedoch nicht als klinisch relevanter Unterschied betrachtet.

### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die Pharmakokinetik von Brivaracetam wurde in einem Populations-Pharmakokinetik-Modell mit Epilepsie-Patienten nicht signifikant durch die ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Asiaten) beeinflusst. Die Zahl der Patienten mit anderem ethnischen Hintergrund war begrenzt.

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Der EC<sub>50</sub> (Brivaracetam-Konzentration im Plasma, die 50 % des maximalen Effekts entspricht) wurde auf 0,57 mg/l geschätzt. Diese Plasmakonzentration liegt leicht über der medianen Konzentration, die nach Brivaracetam-Dosen von 50 mg/Tag erreicht wird. Eine weitere Anfallsreduktion wird durch eine Dosiserhöhung auf 100 mg/Tag erzielt und erreicht ein Plateau bei 200 mg/Tag.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur Sicherheitspharmakologie waren die deutlichsten Wirkungen ZNS-bezogen (vor allem vorübergehende ZNS-Depression und reduzierte spontane Bewegungsaktivität), die bei einem Vielfachen (mehr als dem 50fachen) der pharmakologisch aktiven Dosis von 2 mg/kg Brivaracetam lagen. Lern- und Gedächtnisfunktion wurden von Brivaracetam nicht beeinträchtigt.

Ergebnisse, die nicht in klinischen Studien, aber in „Repeat-Dose“-Toxizitätsstudien an Hunden mit ähnlicher Exposition wie der klinischen Plasma-AUC beobachtet wurden, waren hepatotoxische Effekte (vor allem Porphyrie). Jedoch lassen die toxikologischen Daten, die bei Brivaracetam und einer strukturverwandten Substanz gesammelt wurden, darauf schließen, dass die Leberveränderungen beim Hund über Mechanismen zustande kommen, die für den Menschen nicht relevant sind. Keine unerwünschten Leberveränderungen wurden bei Ratten und Affen nach Langzeitanwendung von Brivaracetam (5- bis 42fach über der klinischen Exposition (AUC)) festgestellt. Bei Affen traten ZNS-Symptome (Niederlegen, Gleichgewichtsstörungen, ungeschickte Bewegungen) bei einer C<sub>max</sub> 64fach über der klinischen C<sub>max</sub> auf, die mit der Zeit weniger erkennbar waren.

In Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen auf kein onkogenes Potenzial hin. Hingegen zeigten die Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, die als nicht-genotoxisch in der Wirkung bewertet wurde und die mit einer Phenobarbiton-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8fache über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in vergleichbaren maternalen Plasmakonzentrationen über.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

### Untersuchungen an Jungtieren

Bei jungen Ratten führte Brivaracetam in der 6- bis 15fachen über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis zu Entwicklungsstörungen (d.h. Mortalität, klinische Zeichen, reduziertes Körpergewicht und geringeres Gehirngewicht). Nebenwirkungen auf die ZNS-Funktion oder die Ergebnisse neuropathologischer und hirn-histopathologischer Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen in der 6fachen über der klinischen Exposition (AUC) mit denen bei erwachsenen Tieren vergleichbar. In keiner dieser Untersuchungen traten unerwünschte Wirkungen auf die normalen Entwicklungs- oder Reifungsendpunkte auf.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumacetat-Trihydrat  
Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung)  
Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre  
Nach Verdünnung von Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung mit den in Abschnitt 6.6 genannten Verdünnungsmitteln wurde eine physikalische Kompatibilität und chemische Stabilität für 24 Stunden bei Temperaturen bis 25°C bei Aufbewahrung in PVC- oder Polyolefin-Beuteln nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung nach Verdünnung sofort verwendet werden. Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Injektions-/Infusionslösung ist abgefüllt in Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit einem nominellen Rauminhalt von 6 ml, die mit silikonisierten Brombutyl-Gummistopfen und Siegelkappen zum Abreißen aus Aluminium/Polypropylen verschlossen sind. Eine Durchstechflasche zur



einmaligen Entnahme enthält ein entnehmbares Volumen von nicht weniger als 5 ml Injektions-/Infusionslösung.

Eine Faltschachtel enthält 10 Durchstechflaschen.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Bei Anwesenheit von Partikeln oder Verfärbung darf das Arzneimittel nicht verwendet werden. Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung ist physikalisch kompatibel und chemisch stabil, wenn es mit den folgenden Verdünnungsmitteln gemischt wird.

##### Verdünnungsmittel

- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %)
- Ringer-Lactat-Injektionslösung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/022

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 10 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

#### 2. WIKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 10 mg Brivaracetam.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/001 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/002 56 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/003 100 x 1 Filmtablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 10 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 10 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 10 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/004 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 10 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 10 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 10 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 10 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 10 mg Tabletten  
Brivaracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. WEITERE ANGABEN**

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 25 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/005 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/006 56 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/007 100 x 1 Filmtablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 25 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 25 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/008 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 25 mg



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviac 25 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 25 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 25 mg Tabletten  
Brivaracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. WEITERE ANGABEN**

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 50 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/009 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/010 56 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/011 100 x 1 Filmtablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 50 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 50 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/012 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 50 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Brivact 50 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 50 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 50 mg Tabletten  
Brivaracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. WEITERE ANGABEN**

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviac 75 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/013 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/014 56 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/015 100 x 1 Filmtablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 75 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 75 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/016 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 75 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviac 75 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 75 mg



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 75 mg Tabletten  
Brivaracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. WEITERE ANGABEN**

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briviact 100 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/017 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/018 56 Filmtabletten  
EU/1/15/1073/019 100 x 1 Filmtablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 100 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 100 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/020 168 (3 Packungen zu je 56) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 100 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (3 PACKUNGEN ZU JE 56 FILMTABLETTEN) (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 100 mg Filmtabletten  
Brivaracetam

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. *(Entfällt bei Packungen mit 14 Filmtabletten)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 100 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 100 mg Tabletten  
Brivaracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. WEITERE ANGABEN**

Kalendertage: Mo., Di., Mi., Do., Fr., Sa., So.



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**UMKARTON / FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Brivaracetam

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Brivaracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Natriumcitrat (Ph.Eur.), Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Sorbitol-Lösung (Ph.Eur.) und Glycerol (E422).  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen *(Nur für den Umkarton)*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

300 ml Lösung zum Einnehmen  
Verwenden Sie die in der Packung enthaltene 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 5 Monaten aufbrauchen.  
Geöffnet am *(Nur für den Umkarton)*

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60 (*Adresse nur für den Umkarton*)  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/021 Lösung zum Einnehmen mit 10 ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Briviact 10 mg/ml (*Nur für den Umkarton*)

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  
Brivaracetam

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 10 mg Brivaracetam.  
1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 50 mg Brivaracetam.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

50 mg/5 ml  
10 Durchstechflaschen Injektions-/Infusionslösung

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1073/022

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Briviac 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  
Brivaracetam  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 mg/5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Brivact 10 mg Filmtabletten**  
**Brivact 25 mg Filmtabletten**  
**Brivact 50 mg Filmtabletten**  
**Brivact 75 mg Filmtabletten**  
**Brivact 100 mg Filmtabletten**  
Brivaracetam

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Brivact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brivact beachten?
3. Wie ist Brivact einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Brivact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Brivact und wofür wird es angewendet?**

#### Was Brivact ist

Brivact enthält den Wirkstoff Brivaracetam, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln mit dem Namen "Antiepileptika" gehört. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

#### Wofür Brivact angewendet wird

Brivact wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren zur Behandlung einer Epilepsieform, die durch das Auftreten fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung gekennzeichnet ist. Fokale Anfälle sind Anfälle, die auf einer Seite des Gehirns beginnen. Diese fokalen Anfälle können sich ausbreiten und größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns beeinträchtigen, das wird "sekundäre Generalisierung" genannt. Ihnen wurde dieses Arzneimittel verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern. Brivact wird zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brivact beachten?**

#### **Brivact darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Brivaracetam, andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Brivact einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Briviact einnehmen, wenn

- Sie daran denken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Eine geringe Anzahl von Menschen, die mit Antiepileptika wie Briviact behandelt wurden, dachten daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwann einmal solche Gedanken haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Sie Leberprobleme haben, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis anpasst.

### **Kinder und Jugendliche**

Briviact wird nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 16 Jahren empfohlen.

### **Einnahme von Briviact zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Insbesondere wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Briviact-Dosis anpasst:

- Rifampicin, ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen sowie anderen Erkrankungen.

### **Einnahme von Briviact zusammen mit Alkohol**

- Der Konsum von Alkohol in Verbindung mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen.
- Wenn Sie Alkohol trinken, während Sie Briviact einnehmen, kann die negative Wirkung von Alkohol verstärkt werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wird die Einnahme von Briviact nicht empfohlen, da die Wirkung von Briviact auf die Schwangerschaft und das Ungeborene sowie das Neugeborene nicht bekannt sind. Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden, wenden Sie sich zur Beratung unverzüglich an Ihren Arzt.

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da Sie mehr Anfälle bekommen könnten und eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung Ihrem Baby schaden kann.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

- Möglicherweise fühlen Sie sich unter der Einnahme von Briviact schläfrig, schwindelig oder müde.
- Diese Wirkungen treten eher zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung auf.
- Führen Sie kein Fahrzeug oder fahren Sie kein Fahrrad und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie wissen, wie das Arzneimittel auf Sie wirkt.

### **Briviact enthält Lactose.**

Briviact Filmtabletten enthalten Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Briviact einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie werden Briviact zusammen mit anderen Epilepsie-Arzneimitteln einnehmen.

### Wie viel eingenommen wird

- Die empfohlene Dosis liegt zwischen 50 mg und 200 mg pro Tag. Ihr Arzt kann Ihre optimale Dosis innerhalb dieses Dosierungsbereichs anpassen.



- Nehmen Sie das Arzneimittel aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen, einmal am Morgen und einmal am Abend, jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.

#### Personen mit Leberproblemen

Wenn Sie Probleme mit der Leber haben, dürfen Sie höchstens 150 mg pro Tag einnehmen.

#### Wie Briviact Tabletten eingenommen werden

- Schlucken Sie die Tabletten unzerteilt als Ganzes mit einem Glas Flüssigkeit.
- Sie können das Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

#### Wie lange Briviact eingenommen wird

Bei Briviact handelt es sich um eine Langzeit-Behandlung. Nehmen Sie Briviact solange ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie aufhören können.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Briviact eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge Briviact eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Sie könnten sich schwindelig und schläfrig fühlen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Briviact vergessen haben**

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie sich daran erinnern, ein.
- Nehmen Sie die nächste Dosis dann ein, wenn Sie sie normalerweise einnehmen würden.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Briviact abbrechen**

- Setzen Sie das Arzneimittel nur dann ab, wenn Ihr Arzt Ihnen das gesagt hat, da ein Abbrechen der Behandlung die Anzahl Ihrer Anfälle erhöhen könnte.
- Wenn Ihr Arzt Sie auffordert, dieses Arzneimittel nicht mehr einzunehmen, wird er die Dosis schrittweise herabsetzen. Dies hilft, dass Ihre Anfälle nicht zurückkommen oder schlimmer werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schläfrigkeits- oder Schwindelgefühl

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Grippe
- Erschöpfung (Fatigue)
- Schüttelkrämpfe (Konvulsion), Drehschwindel (Vertigo)
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
- Depression, Angst, Schlaflosigkeit (Insomnie), Reizbarkeit
- Infektionen von Nase und Rachen (wie z.B. Erkältungen), Husten
- Verminderter Appetit

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Psychotische Störungen, Aggressivität, Gedanken oder Versuche, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen, Erregtheit (Agitiertheit)
- eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (die "Neutropenie" heißt), was sich in Blutttests zeigt

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Briviact aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Briviact enthält

Der Wirkstoff ist Brivaracetam.

Eine Filmtablette enthält 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg bzw. 100 mg Brivaracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind:

#### Kern

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Betadex, Lactose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

- 10 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum
- 25 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172)
- 50 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(III)-oxid (E172)
- 75 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172)
- 100 mg Filmtabletten: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172)

### Wie Briviact aussieht und Inhalt der Packung

Briviact 10 mg sind weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm und der Prägung „u10“ auf einer Seite.

Briviact 25 mg sind graue, ovale Filmtabletten mit den Maßen 8,9 mm x 5,0 mm und der Prägung „u25“ auf einer Seite.

Briviact 50 mg sind gelbe, ovale Filmtabletten mit den Maßen 11,7 mm x 6,6 mm und der Prägung „u50“ auf einer Seite.

Briviact 75 mg sind violette, ovale Filmtabletten mit den Maßen 13,0 mm x 7,3 mm und der Prägung „u75“ auf einer Seite.

Briviact 100 mg sind grün-graue, ovale Filmtabletten mit den Maßen 14,5 mm x 8,1 mm und der Prägung „u100“ auf einer Seite.

Briviact Tabletten sind in Blisterpackungen verpackt, die in Faltschachteln mit 14, 56 oder 100 x 1 Filmtabletten oder Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten zur Verfügung gestellt werden.

Alle Packungen stehen als PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgien.

#### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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 10 234 6800 (Soome)

#### **Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

#### **España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

#### **France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

#### **Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Österreich**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (1) 291 80 00

#### **Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

#### **Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

#### **România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Brivaracetam

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Briviact beachten?
3. Wie ist Briviact einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Briviact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?

##### Was Briviact ist

Briviact enthält den Wirkstoff Brivaracetam, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln mit dem Namen "Antiepileptika" gehört. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

##### Wofür Briviact angewendet wird

Briviact wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren zur Behandlung einer Epilepsieform, die durch das Auftreten fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung gekennzeichnet ist. Fokale Anfälle sind Anfälle, die auf einer Seite des Gehirns beginnen. Diese fokalen Anfälle können sich ausbreiten und größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns beeinträchtigen, das wird "sekundäre Generalisierung" genannt. Ihnen wurde dieses Arzneimittel verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern. Briviact wird zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Briviact beachten?

##### **Briviact darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Brivaracetam, andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Briviact einnehmen.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Briviact einnehmen, wenn

- Sie daran denken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Eine geringe Anzahl von Menschen, die mit Antiepileptika wie Brivact behandelt wurden, dachten daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwann einmal solche Gedanken haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Sie Leberprobleme haben, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis anpasst.

### **Kinder und Jugendliche**

Brivact wird nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 16 Jahren empfohlen.

### **Einnahme von Brivact zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Insbesondere wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Brivact-Dosis anpasst:

- Rifampicin, ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen sowie anderen Erkrankungen.

### **Einnahme von Brivact zusammen mit Alkohol**

- Der Konsum von Alkohol in Verbindung mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen.
- Wenn Sie Alkohol trinken, während Sie Brivact einnehmen, kann die negative Wirkung von Alkohol verstärkt werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wird die Einnahme von Brivact nicht empfohlen, da die Wirkung von Brivact auf die Schwangerschaft und das Ungeborene sowie das Neugeborene nicht bekannt sind. Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden, wenden Sie sich zur Beratung unverzüglich an Ihren Arzt.

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da Sie mehr Anfälle bekommen könnten und eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung Ihrem Baby schaden kann.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

- Möglicherweise fühlen Sie sich unter der Einnahme von Brivact schläfrig, schwindelig oder müde.
- Diese Wirkungen treten eher zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung auf.
- Führen Sie kein Fahrzeug oder fahren Sie kein Fahrrad und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie wissen, wie das Arzneimittel auf Sie wirkt.

### **Brivact Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Natrium und Sorbitol (Ph.Eur.).**

Brivact Lösung zum Einnehmen enthält:

- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) – das Überempfindlichkeitsreaktionen, auch mit zeitlicher Verzögerung, hervorrufen kann.
- 1,16 Milligramm Natrium pro Milliliter. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.
- Sorbitol (Ph.Eur.) (eine bestimmte Art von Zucker). Bitte nehmen Sie Brivact erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Brivact einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie werden Briviact zusammen mit anderen Epilepsie-Arzneimitteln einnehmen.

#### Wie viel eingenommen wird

- Die empfohlene Dosis liegt zwischen 50 mg und 200 mg pro Tag. Ihr Arzt kann Ihre optimale Dosis innerhalb dieses Dosierungsbereichs anpassen.
- Nehmen Sie das Arzneimittel aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen, einmal am Morgen und einmal am Abend, jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.

#### Personen mit Leberproblemen

Wenn Sie Probleme mit der Leber haben, dürfen Sie höchstens 150 mg pro Tag einnehmen.

#### Wie Briviact Lösung zum Einnehmen eingenommen wird

- Sie können Briviact Lösung zum Einnehmen unverdünnt einnehmen oder kurz vor der Einnahme in Wasser oder Saft verdünnen.
- Sie können das Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

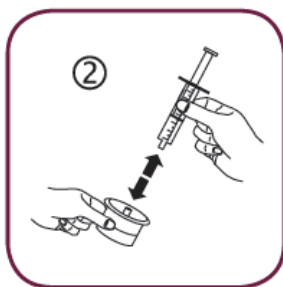
Hinweise zur Anwendung für Patienten/Betreuer:

- Öffnen Sie die Flasche: Drücken Sie den Verschluss herunter und drehen Sie ihn gegen den Uhrzeigersinn (Abb. 1).



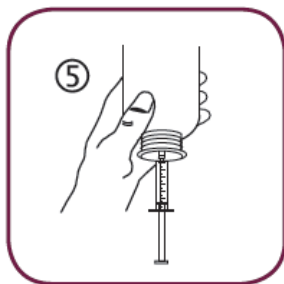
#### Befolgen Sie diese Schritte bei Ihrer ersten Einnahme von Briviact:

- Nehmen Sie den Adapter von der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ab (Abb. 2).
  - Setzen Sie den Adapter oben auf die Flasche (Abb. 3). Stellen Sie sicher, dass er fest platziert sitzt. Sie müssen den Adapter anschließend nicht wieder entfernen.

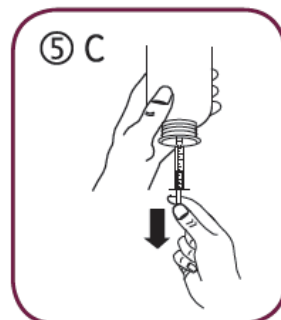
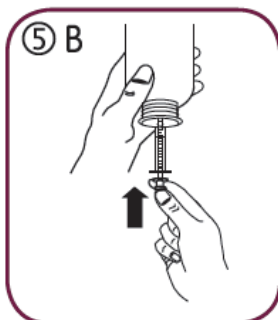
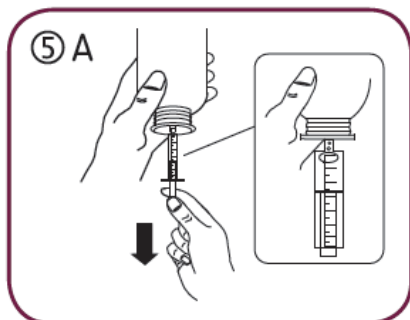


#### Befolgen Sie diese Schritte bei jeder Einnahme von Briviact:

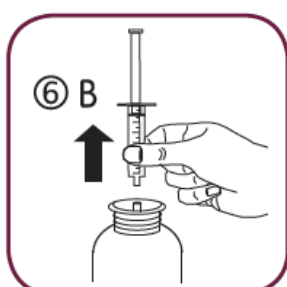
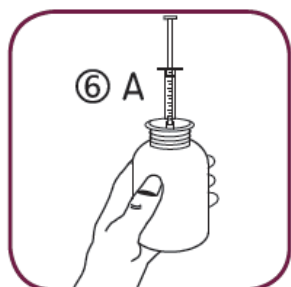
- Nehmen Sie die Applikationsspritze und setzen Sie sie in die Adapteröffnung ein (Abb. 4).
- Drehen Sie die Flasche auf den Kopf (Abb. 5).



- Halten Sie die auf dem Kopf stehende Flasche in der einen Hand und füllen Sie die Applikationsspritze mit der anderen Hand.
- Füllen Sie die Applikationsspritze mit einer kleinen Menge der Lösung, indem Sie die Kolbenstange nach unten ziehen (Abb. 5A).
- Drücken Sie dann die Kolbenstange nach oben, um mögliche Luftblasen herauszudrücken (Abb. 5B).
- Ziehen Sie die Kolbenstange bis zu der Markierung auf der Applikationsspritze herunter, die der von Ihrem Arzt verordneten Dosis entspricht, diese ist in Millilitern (ml) angegeben (Abb. 5C).



- Drehen Sie die Flasche wieder richtig herum (Abb. 6A).
- Nehmen Sie die Applikationsspritze vom Adapter (Abb. 6B).



- Nehmen Sie das Arzneimittel ein – drücken Sie die Kolbenstange in die Applikationsspritze bis ganz nach unten. Sie können Briviact auch direkt aus der Applikationsspritze einnehmen. Wenn Sie die Lösung verdünnt einnehmen, leeren Sie den Inhalt der Applikationsspritze in ein Glas mit Wasser oder Saft und trinken Sie die gesamte Flüssigkeit (Abb. 7).





- Schließen Sie die Flasche mit dem Kunststoff-Schraubverschluss.
- Reinigen Sie die Applikationsspritze nur mit Wasser (Abb. 8).



#### Wie lange Briviact eingenommen wird

Bei Briviact handelt es sich um eine Langzeit-Behandlung. Nehmen Sie Briviact solange ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie aufhören können.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Briviact eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge Briviact eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Sie könnten sich schwindelig und schläfrig fühlen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Briviact vergessen haben**

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie sich daran erinnern, ein.
- Nehmen Sie die nächste Dosis dann ein, wenn Sie sie normalerweise einnehmen würden.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Briviact abbrechen**

- Setzen Sie das Arzneimittel nur dann ab, wenn Ihr Arzt Ihnen das gesagt hat, da ein Abbrechen der Behandlung die Anzahl Ihrer Anfälle erhöhen könnte.
- Wenn Ihr Arzt Sie auffordert, dieses Arzneimittel nicht mehr einzunehmen, wird er die Dosis schrittweise herabsetzen. Dies hilft, dass Ihre Anfälle nicht zurückkommen oder schlimmer werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schläfrigkeits- oder Schwindelgefühl

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Grippe
- Erschöpfung (Fatigue)
- Schüttelkrämpfe (Konvulsion), Drehschwindel (Vertigo)
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
- Depression, Angst, Schlaflosigkeit (Insomnie), Reizbarkeit
- Infektionen von Nase und Rachen (wie z.B. Erkältungen), Husten
- Verminderter Appetit

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Psychotische Störungen, Aggressivität, Gedanken oder Versuche, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen, Erregtheit (Agitiertheit)
- eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (die "Neutropenie" heißt), was sich in Bluttests zeigt

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Briviact aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 5 Monaten aufbrauchen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Briviact enthält**

Der Wirkstoff ist Brivaracetam.

Ein Milliliter (ml) enthält 10 Milligramm (mg) Brivaracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Sucralose, Sorbitol-Lösung (Ph.Eur.), Glycerol (E422), Himbeer-Aroma, gereinigtes Wasser

### **Wie Briviact aussieht und Inhalt der Packung**

Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist eine leicht zähflüssige, klare, farblose bis gelbliche Lösung.

300 ml Glasflasche in einer Faltschachtel mit einer 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und einem Adapter für die Spritze.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgien.

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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 10 234 6800 (Soome)

### **Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

### **España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

### **France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

### **Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

### **Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

### **Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

### **Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

### **Nederland**

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

### **Österreich**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (1) 291 80 00

### **Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

### **Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

### **România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

### **Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

### **Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Brivaracetam

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Briviact beachten?
3. Wie ist Briviact anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Briviact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Briviact und wofür wird es angewendet?

##### Was Briviact ist

Briviact enthält den Wirkstoff Brivaracetam, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln mit dem Namen "Antiepileptika" gehört. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

##### Wofür Briviact angewendet wird

Briviact wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren zur Behandlung einer Epilepsieform, die durch das Auftreten fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung gekennzeichnet ist. Fokale Anfälle sind Anfälle, die auf einer Seite des Gehirns beginnen. Diese fokalen Anfälle können sich ausbreiten und größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns beeinträchtigen, das wird "sekundäre Generalisierung" genannt. Ihnen wurde dieses Arzneimittel verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern. Briviact wird zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Epilepsie angewendet.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Briviact beachten?

##### **Briviact darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Brivaracetam, andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von Briviact mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Briviact angewendet wird, wenn

- Sie daran denken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Eine geringe Anzahl von Menschen, die mit Antiepileptika wie Briviatec behandelt wurden, dachte daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwann einmal solche Gedanken haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Sie Leberprobleme haben, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis anpasst.

### **Kinder und Jugendliche**

Briviatec wird nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 16 Jahren empfohlen.

### **Anwendung von Briviatec zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Insbesondere wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, könnte es nötig sein, dass Ihr Arzt Ihre Briviatec-Dosis anpasst:

- Rifampicin, ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen sowie anderen Erkrankungen.

### **Anwendung von Briviatec zusammen mit Alkohol**

- Der Konsum von Alkohol in Verbindung mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen.
- Wenn Sie Alkohol trinken, während Briviatec angewendet wird, kann die negative Wirkung von Alkohol verstärkt werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wird die Anwendung von Briviatec nicht empfohlen, da die Wirkung von Briviatec auf die Schwangerschaft und das Ungeborene sowie das Neugeborene nicht bekannt sind. Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden, wenden Sie sich zur Beratung unverzüglich an Ihren Arzt.

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da Sie mehr Anfälle bekommen könnten und eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung Ihrem Baby schaden kann.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

- Möglicherweise fühlen Sie sich unter der Anwendung von Briviatec schläfrig, schwindelig oder müde.
- Diese Wirkungen treten eher zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung auf.
- Führen Sie kein Fahrzeug oder fahren Sie kein Fahrrad und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie wissen, wie das Arzneimittel auf Sie wirkt.

### **Briviatec enthält Natrium.**

Briviatec Injektions-/Infusionslösung enthält 0,83 mmol (bzw. 19,14 mg) Natrium je Durchstechflasche. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollte dies berücksichtigt werden.

## **3. Wie ist Briviatec anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie werden Briviatec zusammen mit anderen Epilepsie-Arzneimitteln anwenden.

- Sie werden Briviatec als Tabletten oder Lösung zum Einnehmen einnehmen oder als Injektion oder Infusion verabreicht bekommen.
- Die Anwendung von Briviatec Injektions-/Infusionslösung ist für eine kurze Zeit vorgesehen, wenn Sie Briviatec nicht einnehmen können.

- Sie können von der Einnahme auf die Anwendung der Injektions-/Infusionslösung wechseln und umgekehrt.

#### Wie viel Sie erhalten werden

- Die empfohlene Dosis liegt zwischen 50 mg und 200 mg pro Tag. Ihr Arzt kann Ihre optimale Dosis innerhalb dieses Dosierungsbereichs anpassen.
- Das Arzneimittel wird aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen, einmal am Morgen und einmal am Abend, jeden Tag etwa zur gleichen Zeit verabreicht.

#### Personen mit Leberproblemen

Wenn Sie Probleme mit der Leber haben, darf Ihnen höchstens 150 mg pro Tag verabreicht werden.

#### Wie Briviact angewendet wird

Briviact wird durch den Arzt oder das medizinische Fachpersonal als Injektion oder Infusion in eine Vene verabreicht. Das Arzneimittel wird Ihnen langsam in die Vene injiziert oder tropfenweise als Infusion innerhalb von 15 Minuten verabreicht.

#### Wie lange Briviact angewendet wird

- Ihr Arzt wird entscheiden wie viele Tage Sie die Injektion bzw. Infusion erhalten.
- Für die Langzeitbehandlung mit Briviact wird Ihr Arzt Sie bitten, Briviact Tabletten oder die Lösung zum Einnehmen einzunehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Briviact erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn Sie glauben, dass man Ihnen zu viel Briviact verabreicht hat, dann wenden Sie sich direkt an Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Briviact abbrechen**

- Setzen Sie das Arzneimittel nur dann ab, wenn Ihr Arzt Ihnen das gesagt hat, da ein Abbrechen der Behandlung die Anzahl Ihrer Anfälle erhöhen könnte.
- Wenn Ihr Arzt Sie auffordert, dieses Arzneimittel nicht mehr anzuwenden, wird er die Dosis schrittweise herabsetzen. Dies hilft, dass Ihre Anfälle nicht zurückkommen oder schlimmer werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schläfrigkeits- oder Schwindelgefühl

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Grippe
- Erschöpfung (Fatigue)
- Schüttelkrämpfe (Konvulsion), Drehschwindel (Vertigo)
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
- Schmerzen oder Beschwerden an der Injektions- bzw. Infusionsstelle
- Depression, Angst, Schlaflosigkeit (Insomnie), Reizbarkeit
- Infektionen von Nase und Rachen (wie z.B. Erkältungen), Husten
- Verminderter Appetit

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Psychotische Störungen, Aggressivität, Gedanken oder Versuche, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen, Erregtheit (Agitiertheit)
- eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (die "Neutropenie" heißt), was sich in Bluttests zeigt

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Briviact aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Briviact kann vor Injektion durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal verdünnt werden. In diesen Fällen ist es unverzüglich nach Verdünnung zu verwenden.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Eine Durchstechflasche mit Briviact Injektions-/Infusionslösung darf nur einmal angewendet werden (einmalige Entnahme). Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
- Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von Partikeln und Verfärbungen sind, verwendet werden.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Briviact enthält**

Der Wirkstoff ist Brivaracetam.

- Ein Milliliter enthält 10 mg Brivaracetam.
- Eine Durchstechflasche mit 5 Milliliter enthält 50 mg Brivaracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

#### **Wie Briviact aussieht und Inhalt der Packung**

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung ist eine klare, farblose, sterile Lösung.

Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung ist in Faltschachteln mit 10 Durchstechflaschen mit je 5 ml verpackt.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgien.

#### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

### Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

### Die folgenden Informationen sind für das medizinische Fachpersonal bestimmt

Briviact Injektions-/Infusionslösung kann als Bolusinjektion oder als Infusion verabreicht werden:

- Intravenöse Bolusinjektion: kann direkt ohne Verdünnung verabreicht werden
- Intravenöse Infusion: kann mit einem kompatiblen Verdünnungsmittel über 15 Minuten verabreicht werden

Briviact kann mit den folgenden Lösungen verdünnt werden: Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) oder Ringer-Lactat-Injektionslösung. Jede Durchstechflasche von Briviact Injektions-/Infusionslösung darf nur einmal verwendet werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen (siehe Abschnitt 3).