

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Briviact 10 mg comprimidos recubiertos con película  
Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película  
Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película  
Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Briviact 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de brivaracetam.

### Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de brivaracetam.

### Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de brivaracetam.

### Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de brivaracetam.

### Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de brivaracetam.

### Excipiente(s) con efecto conocido:

### Briviact 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 88 mg de lactosa.

### Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película de 25 mg contiene 94 mg de lactosa.

### Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película de 50 mg contiene 189 mg de lactosa.

### Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película de 75 mg contiene 283 mg de lactosa.

### Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 377 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido)

#### Briviact 10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película redondos, blancos o blanquecinos, de 6,5 mm de diámetro y con “u10” grabado en una cara.

#### Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, grises, de 8,9 mm x 5,0 mm de dimensiones y con “u25” grabado en una cara.

#### Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, amarillos, de 11,7 mm x 6,6 mm de dimensiones y con “u50” grabado en una cara.

#### Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, morados, de 13,0 mm x 7,3 mm de dimensiones y con “u75” grabado en una cara.

#### Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color gris verdoso, de 14,5 mm x 8,1 mm de dimensiones y con “u100” grabado en una cara.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad con epilepsia.

#### **4.2 Posología y forma de administración**

##### Posología

El médico debe prescribir la formulación y concentración más apropiadas según el peso y la dosis.

La posología recomendada para adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años se resume en la siguiente tabla. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, con 12 horas de diferencia aproximadamente.

Dosis inicial recomendada	Dosis de mantenimiento recomendada	Intervalo de dosis terapéutico*
<b>Adolescentes y niños a partir de 50 kg de peso, y adultos</b>		
50 mg/día (o 100 mg/día)**	100 mg/día	50 - 200 mg/día
<b>Adolescentes y niños de entre 20 kg y menos de 50 kg de peso</b>		
1 mg/kg/día (hasta 2 mg/kg/día)**	2 mg/kg/día	1 - 4 mg/kg/día
<b>Niños de entre 10 kg y menos de 20 kg de peso</b>		
1 mg/kg/día (hasta 2,5 mg/kg/día)**	2,5 mg/kg/día	1 - 5 mg/kg/día

\* En función de la respuesta de cada paciente, la dosis puede ajustarse dentro de este rango de dosis eficaz.

\*\* En función de la evaluación del médico sobre la necesidad de controlar las convulsiones.

#### *Adultos*

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis frente a los posibles efectos adversos. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis eficaz de 50 mg/día a 200 mg/día.

#### *Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más*

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con 100 mg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 100 mg/día. En función de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 50 mg/día a 200 mg/día.

#### *Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg*

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con dosis de hasta 2 mg/kg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 mg/kg/día. En función de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 1 mg/kg/día a 4 mg/kg/día.

#### *Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg*

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con dosis de hasta 2,5 mg/kg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 2,5 mg/kg/día. En función de la respuesta de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 1 mg/kg/día a 5 mg/kg/día.

#### *Dosis olvidadas*

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### *Suspensión del tratamiento*

Para pacientes a partir de 16 años de edad, si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam, se recomienda reducir gradualmente la dosis hasta 50 mg/día semanalmente.

Para pacientes menores de 16 años de edad, si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam, se recomienda reducir la dosis hasta un máximo de la mitad de la dosis cada semana hasta alcanzar una dosis de 1 mg/kg/día (para pacientes con peso corporal inferior a 50 kg) o 50 mg/día (para pacientes con peso corporal de 50 kg o superior).

Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver la sección 5.2).

La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección 5.2). Brivaracetam no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis debido a la falta de datos.

Según los datos en adultos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

### *Insuficiencia hepática*

En pacientes adultos con enfermedad hepática crónica la exposición a brivaracetam estuvo aumentada. En pacientes con insuficiencia hepática, se recomiendan las siguientes dosis ajustadas, administradas en 2 dosis divididas, con 12 horas de diferencia aproximadamente, para todas las etapas de la insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

<b>Edad y peso corporal</b>	<b>Dosis inicial recomendada</b>	<b>Dosis máxima diaria recomendada</b>
Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos	50 mg/día	150 mg/día
Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg	1 mg/kg/día	3 mg/kg/día
Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg	1 mg/kg/día	4 mg/kg/día

### *Pacientes pediátricos menores de 2 años de edad*

No se ha establecido todavía la eficacia de brivaracetam en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

## Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos (ver la sección 5.2). Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros o aquellos para los que no se pueda alcanzar la dosis con el uso de comprimidos enteros deben utilizar Briviact 10 mg/ml solución oral.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en distintas indicaciones. Un metanálisis de estudios clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce

el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para brivaracetam.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Ver también sección 4.8, Población pediátrica

### Insuficiencia hepática

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección 4.2).

### Reacciones cutáneas adversas graves (SCARs)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, en asociación con el tratamiento con brivaracetam. En el momento de la prescripción los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y monitorizar cuidadosamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con brivaracetam y considerar un tratamiento alternativo.

### Excipientes

#### *Intolerancia a la lactosa*

Los comprimidos recubiertos con película de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### *Contenido en sodio*

Los comprimidos recubiertos con película de brivaracetam contienen menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios formales de interacción se han realizado solo en adultos.

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Tratamiento concomitante con levetiracetam*

En los ensayos clínicos, aunque los datos fueron limitados, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales (ver la sección 5.1).

#### *Interacción con alcohol*

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

### Interacciones farmacocinéticas

#### *Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de brivaracetam*

Datos *in vitro* sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP.

Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19 (ver la sección 5.2).

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo. Existen escasos datos clínicos disponibles según los cuales la administración conjunta de cannabidiol puede aumentar la exposición plasmática de brivaracetam, posiblemente a través de la inhibición de CYP2C19, pero su relevancia clínica es incierta.

#### *Rifampicina*

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos prescriptores deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

#### *Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes*

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis (ver tabla 1).

#### *Otros inductores enzimáticos*

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

#### *Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos*

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (AUC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios *in vitro* han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó *in vitro* brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 *in vivo* (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado *in vivo* y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). *In vitro*, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. *In vitro*, Brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{m\acute{a}x}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

#### Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los ensayos fase 2-3 controlados con placebo, y en ensayos de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “AUC” y concentración máxima observada como  $C_{m\acute{a}x}$ ).

*Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos*

Medicamentos antiepilépticos	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los
------------------------------	---	---

administrados de forma conjunta	concentración plasmática de brivaracetam	medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	AUC 29% ↓ C <sub>máx</sub> 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	AUC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supratérmica de brivaracetam de 400 mg/día

### *Carbamazepina*

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el AUC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (AUCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil en tratamiento con brivaracetam deben discutir con su médico la planificación familiar y las medidas anticonceptivas (ver Embarazo). Si una mujer decide quedarse embarazada, el uso de brivaracetam debe ser cuidadosamente reevaluado.

### Embarazo



### *Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general*

Para todos los medicamentos antiepilépticos, se ha visto que en la descendencia de las mujeres con epilepsia tratadas, la prevalencia de malformaciones es dos o tres veces mayor que la tasa de, aproximadamente, el 3% en la población general. En la población tratada con politerapia se ha notificado un aumento de malformaciones; sin embargo, no se ha esclarecido el alcance para el cual el tratamiento y/o la enfermedad subyacente es responsable. La suspensión del tratamiento antiepiléptico puede conducir a una exacerbación de la enfermedad que puede ser perjudicial para la madre y el feto.

### *Riesgo relacionado con brivaracetam*

Hay datos limitados sobre el uso de brivaracetam en mujeres embarazadas. No hay datos de la transferencia placentaria en humanos, pero en ratas, brivaracetam mostró que atraviesa la placenta fácilmente (ver la sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en humanos. Los estudios en animales no detectaron ningún potencial efecto teratogénico de brivaracetam (ver la sección 5.3).

En ensayos clínicos se utilizó brivaracetam como tratamiento concomitante, y cuando se utilizó con carbamazepina, indujo un aumento relacionado con la dosis en la concentración del metabolito activo carbamazepina-epóxido (ver la sección 4.5). No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica de este efecto en el embarazo.

Como medida de precaución, no se debe utilizar brivaracetam durante el embarazo a no ser que sea clínicamente necesario (ej. si el beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto).

### Lactancia

Brivaracetam se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con brivaracetam tras considerar el beneficio del medicamento para la madre. En caso de administración conjunta de brivaracetam y carbamazepina, la cantidad de carbamazepina-epóxido excretada en la leche materna puede aumentar. No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica.

### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de brivaracetam en la fertilidad. En ratas no hubo efecto sobre la fertilidad con brivaracetam (ver la sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de brivaracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo y otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC). Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas potencialmente peligrosas hasta que se hayan familiarizado con los efectos de brivaracetam sobre su capacidad para realizar dichas actividades.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente (>10%) con el tratamiento de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3,5%, 3,4% y 4,0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1,7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0,8%) y convulsiones (0,8%).

#### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron basándose en la revisión de los datos de seguridad de tres ensayos a dosis fija controlados con placebo en sujetos  $\geq 16$  años de edad y durante la experiencia poscomercialización, según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuente	Gripe
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Poco frecuente	Neutropenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuente	Hipersensibilidad Tipo I
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuente	Disminución del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideación suicida, trastorno psicótico, agresividad, agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	Fatiga

<sup>(1)</sup> Reacciones adversas notificadas durante la poscomercialización.

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0,5% (6/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras

iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

La ideación suicida se notificó en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los ensayos clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no hubo casos de suicidio completado e intento de suicidio, sin embargo, ambos se notificaron en los ensayos de extensión abiertos (ver la sección 4.4).

Se han notificado reacciones que sugieren hipersensibilidad inmediata (Tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022) durante el desarrollo clínico.

### Población pediátrica

El perfil de seguridad de brivaracetam observado en niños a partir de 1 mes de edad fue consistente con el observado en adultos. En los estudios abiertos a largo plazo, no controlados, la ideación suicida se notificó en el 4,7 % de los pacientes pediátricos evaluados a partir de 6 años (más frecuentes en los adolescentes) comparado con el 2,4 % de los adultos, y los trastornos del comportamiento se notificaron en un 24,8 % de los pacientes pediátricos comparado con un 15,1 % de los adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en niños fue hiperactividad psicomotora (4,7 %).

No se identificó ningún patrón específico de acontecimientos adversos (AA) en niños a partir de 1 mes a <4 años de edad en comparación con los grupos de mayor edad pediátrica. No se identificó información de seguridad significativa que indicara el aumento de la incidencia de un AA en particular en este grupo de edad. Se dispone de datos clínicos limitados en neonatos.

### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 y 74 años de edad y 30 entre 75-84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

La experiencia clínica con sobredosis de brivaracetam en humanos es escasa. Se han notificado somnolencia y mareo en sujetos sanos que tomaron una única dosis de 1.400 mg de brivaracetam. Se notificaron las siguientes reacciones adversas con la sobredosis de brivaracetam: náuseas, vértigo, trastorno del equilibrio, ansiedad, fatiga, irritabilidad, agresividad, insomnio, depresión e ideación suicida en la experiencia poscomercialización. En general, las reacciones adversas asociadas a la sobredosis de brivaracetam fueron acordes con las reacciones adversas conocidas.

## Tratamiento de la sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis con brivaracetam. El tratamiento de una sobredosis debe incluir medidas generales de soporte. Dado que menos del 10% de brivaracetam se excreta en la orina, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el aclaramiento de brivaracetam (ver la sección 5.2).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX23

#### Mecanismo de acción

Brivaracetam muestra una alta y selectiva afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), una glicoproteína transmembrana encontrada a nivel presináptico en las neuronas y en células endocrinas. Aunque el papel exacto de esta proteína todavía tiene que ser dilucidado, se ha visto que modula la exocitosis de los neurotransmisores. Se cree que la unión a SV2A es el mecanismo principal de la actividad anticonvulsiva de brivaracetam.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de brivaracetam como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial se estableció en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, multicéntricos, en sujetos a partir de 16 años de edad. La dosis diaria de brivaracetam utilizada en estos ensayos fue de 5 a 200 mg/día. Todos los ensayos tuvieron un periodo inicial de 8 semanas seguido de un periodo de tratamiento de 12 semanas sin ajuste ascendente de la dosis.

1.558 pacientes recibieron medicamento en estudio, de los cuales 1.099 recibieron brivaracetam. El criterio de reclutamiento en el ensayo requería que los pacientes tuvieran crisis de inicio parcial no controladas a pesar del tratamiento con 1 ó 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se requirió que los pacientes tuvieran al menos 8 crisis de inicio parcial durante el periodo inicial. Las variables primarias en los ensayos de fase 3 fueron el porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial frente a placebo y una tasa de respuesta del 50% basada en el 50% de reducción de la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde el inicio.

Los medicamentos antiepilépticos tomados más frecuentemente a la entrada en el ensayo fueron carbamazepina (40,6%), lamotrigina (25,2%), valproato (20,5%), oxcarbazepina (16,0%), topiramato (13,5%), fenitoína (10,2%) y levetiracetam (9,8%). La frecuencia media de crisis al inicio en los 3 ensayos fue 9 crisis en 28 días. Los pacientes tenían una duración media de la epilepsia de aproximadamente 23 años.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2. En general, brivaracetam fue eficaz en el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial en pacientes a partir de 16 años de edad a dosis de entre 50 mg/día y 200 mg/día.

*Tabla 2: Resultados Clave de Eficacia en la Frecuencia de Crisis de Inicio Parcial en 28 Días*

Ensayo	Placebo	Brivaracetam		
		* Estadísticamente significativo (valor de p)		
		50 mg/día	100 mg/día	200 mg/día
<b>Ensayo N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n= 96	n= 101		
Tasa de respondedores del 50%	16,7	32,7* (p=0.008)	~	~
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	22,0*	~	~

Ensayo	Placebo	Brivaracetam		
		* Estadísticamente significativo (valor de p)		
		50 mg/día	100 mg/día	200 mg/día
		(p=0.004)		
<b>Ensayo N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Tasa de respondedores del 50%	20,0	27,3 (p=0.372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0.023)	~
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	9,2 (p=0.274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0.010)	~
<b>Ensayo N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
Tasa de respondedores del 50%	21,6	~	38,9* (p<0.001)	37,8* (p<0.001)
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0.001)	23,2* (p<0.001)

n = pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación en estudio

~ Dosis no estudiada

\* Estadísticamente significativo

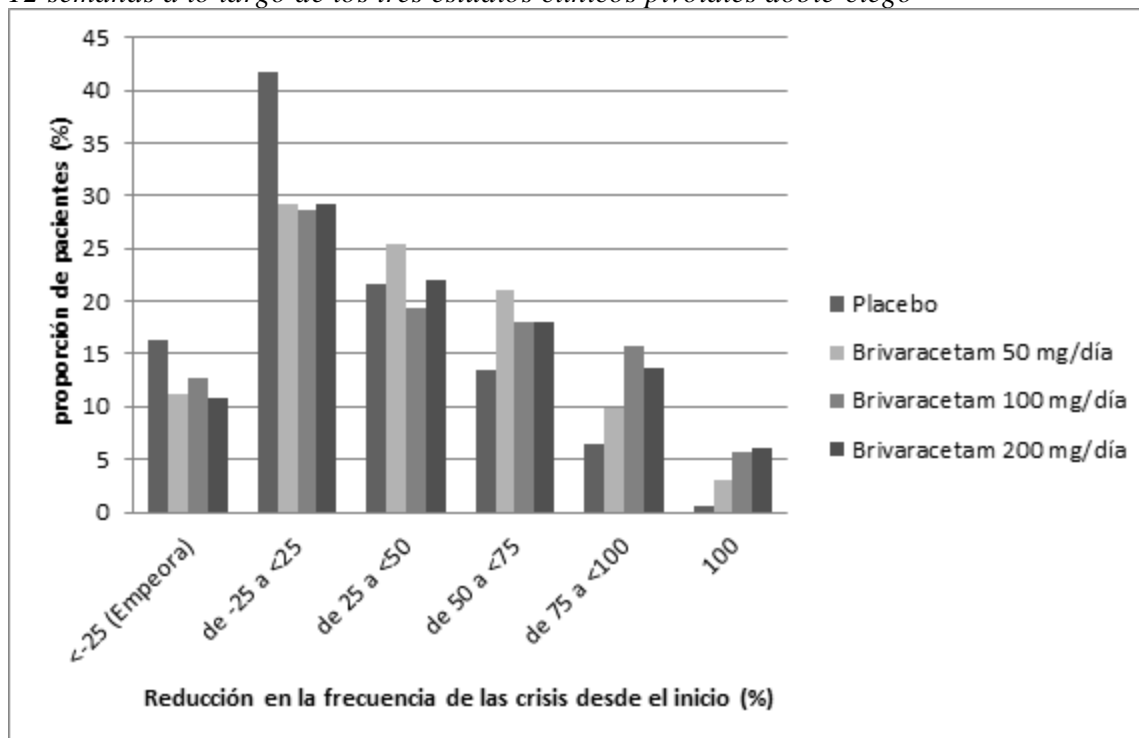
<sup>(1)</sup> Aproximadamente el 20% de los pacientes estaban tomando levetiracetam

<sup>(2)</sup> El objetivo primario para N01252 no alcanzó significación estadística basada en el procedimiento de prueba secuencial. La dosis de 100 mg/día fue nominalmente significativa.

En los ensayos clínicos, la reducción en la frecuencia de las crisis frente a placebo fue mayor con la dosis de 100 mg/día que con la de 50 mg/día. A parte de los incrementos dosis-dependientes en la incidencia de somnolencia y fatiga, brivaracetam 50 mg/día y 100 mg/día tuvieron un perfil de seguridad similar incluyendo las reacciones adversas relacionadas con el SNC y con el uso a largo plazo.

La Figura 1 muestra el porcentaje de pacientes (excluyendo los pacientes con levetiracetam concomitante) por categoría de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde el inicio durante 28 días en los 3 ensayos. Los pacientes con más de un 25% de aumento en las crisis de inicio parcial se muestran a la izquierda como “empeora”. Los pacientes con una mejoría en el porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial al inicio se muestran en las 4 categorías más a la derecha. El porcentaje de pacientes con al menos una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis fue 20,3%, 34,2%, 39,5% y 37,8% para placebo, 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente.

Figura 1: Proporción de pacientes por categoría de respuesta para brivaracetam y placebo durante 12 semanas a lo largo de los tres estudios clínicos pivotaes doble-ciego



En un análisis conjunto de los tres estudios clínicos pivotaes, no se observaron diferencias en eficacia (medida como tasa de respondedores del 50%) dentro del rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día cuando brivaracetam se combinó con medicamentos antiepilépticos inductores o no inductores enzimáticos. En los ensayos clínicos el 2,5% (4/161), el 5,1% (17/332) y el 4,0% (10/249) de los pacientes con brivaracetam 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente estuvieron libres de crisis durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, comparado con el 0,5% (2/418) con placebo.

Se observó una mejoría en la media del porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis en 28 días en pacientes con crisis tipo IC (crisis tónico-clónicas secundarias generalizadas) tratados al inicio con brivaracetam 66,6% (n=62), el 61,2% (n=100) y el 82,1% (n=75) de los pacientes tratados con brivaracetam 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente comparado con el 33,3% (n=115).

No se ha establecido la eficacia de brivaracetam en monoterapia.  
No se recomienda el uso de brivaracetam en monoterapia.

#### Tratamiento con levetiracetam

En dos estudios clínicos fase 3 aleatorizados controlados con placebo, se administró levetiracetam como medicamento antiepiléptico concomitante en alrededor del 20% de los pacientes. Aunque el número de sujetos es limitado, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma simultánea, lo que puede reflejar la competencia al sitio de unión SV2A. No se observaron problemas adicionales de seguridad o tolerabilidad.

En un tercer ensayo, un análisis pre-especificado demostró eficacia sobre placebo para 100 mg/día y 200 mg/día en pacientes con una exposición previa a levetiracetam. La menor eficacia observada en estos pacientes comparado con pacientes de inicio con levetiracetam fue probablemente debida al mayor número de fármacos antiepilépticos anteriormente utilizados y una mayor frecuencia de las crisis basales.

### *Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)*

Los tres estudios clínicos pivotaes, doble-ciego, controlados con placebo incluyeron 38 pacientes de edad avanzada, con edades entre 65 y 80 años. Aunque los datos son limitados, la eficacia fue comparable a los sujetos más jóvenes.

### *Ensayos de extensión abierto*

A lo largo de todos los ensayos, el 81,7% de los pacientes que completaron los ensayos aleatorizados fueron incluidos en los ensayos de extensión abiertos a largo plazo. Desde la entrada en los ensayos aleatorizados, el 5,3% de los sujetos expuestos a brivaracetam durante 6 meses (n=1500) estuvieron libres de crisis comparado con el 4,6% y el 3,7% de los sujetos expuestos durante 12 meses (n=1188) y durante 24 meses (n=847), respectivamente. Sin embargo, como una gran proporción de pacientes (26%) abandonó el estudio abierto por una falta de eficacia, pudo producirse un sesgo de selección, puesto que los sujetos que permanecieron en el estudio respondieron mejor que aquellos que terminaron prematuramente.

En los pacientes que fueron seguidos hasta un máximo de 8 años en los ensayos de extensión abiertos, el perfil de seguridad fue similar al observado en los ensayos a corto plazo controlados con placebo.

### Población pediátrica

En niños a partir de 2 años de edad, las crisis de inicio parcial tienen una fisiopatología similar a las de adolescentes y adultos. La experiencia con medicamentos antiepilépticos indica que los resultados de los estudios de eficacia realizados en adultos se pueden extrapolar a los niños a partir de 2 años, siempre que hayan establecido adaptaciones a la dosis pediátrica y se haya demostrado su seguridad (ver las secciones 5.2 y 4.8). Las dosis de los pacientes a partir de 2 años de edad se definieron mediante ajustes de la dosis basados en el peso que se establecieron para lograr concentraciones plasmáticas parecidas a las observadas en los adultos con dosis eficaces (ver la sección 5.2).

Un estudio de seguridad abierto, no controlado, a largo plazo incluyó niños (de entre 1 mes de edad y menos de 16 años) que continuaron con el tratamiento tras finalizar el estudio de farmacocinética (ver la sección 5.2), niños que continuaron el tratamiento tras completar el estudio de seguridad i.v. (intravenosa) y niños que fueron incluidos directamente en el estudio de seguridad. Estos últimos recibieron una dosis de inicio de brivaracetam de 1 mg/kg/día que, según la respuesta y la tolerabilidad, se aumentó hasta 5 mg/kg/día duplicando la dosis a intervalos semanales. Ningún niño recibió una dosis superior a 200 mg/día. En los niños que pesaban 50 kg o más, la dosis de inicio de brivaracetam fue de 50 mg/día y, según la respuesta y la tolerabilidad, se aumentó hasta un máximo de 200 mg/día en incrementos semanales de 50 mg/día.

A partir de los estudios abiertos de seguridad y farmacocinética agrupados en tratamiento concomitante, 186 niños con crisis de inicio parcial en el intervalo de 1 mes a menos de 16 años de edad recibieron brivaracetam, de los cuales 149 fueron tratados durante  $\geq 3$  meses, 138 durante  $\geq 6$  meses, 123 durante  $\geq 12$  meses, 107 durante  $\geq 24$  meses y 90 durante  $\geq 36$  meses.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con brivaracetam en uno o más grupos de la población pediátrica en epilepsia con crisis de inicio parcial (ver sección 4.2 para ver la información sobre el uso pediátrico).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Brivaracetam comprimidos recubiertos con película, solución oral y solución para inyección intravenosa muestran la misma AUC, mientras que la concentración plasmática máxima es ligeramente superior tras la administración intravenosa. Brivaracetam muestra una farmacocinética lineal e independiente del tiempo con baja variabilidad intra- e inter-sujeto, y presenta una absorción completa, muy baja unión a proteínas, excreción renal tras extensa biotransformación, y metabolitos farmacológicamente inactivos.

## Absorción

Brivaracetam se absorbe rápida y completamente tras su administración oral y la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente el 100%. El  $t_{m\acute{a}x}$  medio para comprimidos tomados sin alimentos es 1 hora (rango de  $t_{m\acute{a}x}$  es 0,25 a 3 h).

La administración conjunta con una comida rica en grasa disminuyó la velocidad de absorción ( $t_{m\acute{a}x}$  medio 3 h) y disminuyó la concentración plasmática máxima (37% inferior) de brivaracetam, mientras que el grado de absorción permaneció inalterado.

## Distribución

Brivaracetam se une débilmente ( $\leq 20\%$ ) a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 0,5 l/kg, un valor cercano al de todo el agua corporal.

Debido a su lipofilia (Log P) brivaracetam tiene una alta permeabilidad a través de las membranas celulares.

## Biotransformación

Brivaracetam se metaboliza principalmente por hidrólisis del grupo amida para formar el correspondiente ácido carboxílico (aproximadamente el 60% de la eliminación), y secundariamente por hidroxilación en la cadena lateral de propilo (aproximadamente el 30% de la eliminación). La hidrólisis del grupo amida que conduce a un metabolito ácido carboxílico (34% de la dosis en orina) está mediada por la amidasa hepática y extra-hepática. La hidroxilación de brivaracetam, *in vitro*, está mediada principalmente por el CYP2C19. Ambos metabolitos, son posteriormente metabolizados para formar un ácido hidroxilado común formado de forma predominante por la hidroxilación de la cadena lateral de propilo en el metabolito del ácido carboxílico (principalmente por CYP2C9). *In vivo*, en humanos que poseen mutaciones ineficaces del CYP2C19, la producción del metabolito hidroxilado está disminuida 10 veces mientras que brivaracetam en sí mismo está aumentado un 22% o un 42% en individuos con uno o los dos alelos mutados. Los tres metabolitos no son farmacológicamente activos.

## Eliminación

Brivaracetam se elimina principalmente por metabolismo y excreción en la orina. Más del 95% de la dosis, incluyendo los metabolitos, se excreta en la orina dentro de las 72 horas posteriores a la ingesta. Menos del 1% de la dosis se excreta en las heces y menos del 10% de brivaracetam se excreta inalterado en la orina. La semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) terminal es aproximadamente 9 horas. Se estimó que el aclaramiento plasmático total en pacientes fue de 3,6 L/h.

## Linealidad

La farmacocinética es proporcional a la dosis desde 10 hasta al menos 600 mg.

## Interacciones con medicamentos

Brivaracetam se elimina por múltiples vías incluyendo excreción renal, hidrólisis no mediada por CYP y oxidaciones mediadas por CYP. *In vitro*, brivaracetam no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) humana ni de proteínas resistentes a múltiples fármacos (MRP) 1 y 2, ni probablemente del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y OATP1B3.

Ensayos *in vitro* mostraron que la disposición de brivaracetam no debe verse afectada significativamente por ningún inhibidor CYP (ej. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4).

*In vitro*, brivaracetam no fue un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, o de los transportadores P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, brivaracetam no indujo CYP1A2.



## Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

### *Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)*

En un ensayo en sujetos de edad avanzada (65 a 79 años de edad; con aclaramiento de creatinina de 53 a 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que recibieron 400 mg/día de brivaracetam administrados en dos dosis, la semivida plasmática de brivaracetam fue 7,9 horas y 9,3 horas en los grupos de edad de 65 a 75 años y >75 años, respectivamente. El aclaramiento plasmático en el estado estacionario de brivaracetam fue similar (0,76 ml/min/kg) al de los sujetos varones jóvenes sanos (0,83 ml/min/kg) (ver la sección 4.2).

### *Insuficiencia renal*

Un ensayo en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que no requerían diálisis) reveló que el área bajo la curva (AUC) plasmático de brivaracetam estuvo moderadamente aumentado (+21%) respecto al grupo control de voluntarios sanos, mientras que el área bajo la curva de los metabolitos ácido, hidroxilado e hidroxilado estuvo aumentado 3, 4 y 21 veces, respectivamente. El aclaramiento renal de estos metabolitos inactivos estuvo disminuido 10 veces. El metabolito hidroxilado no reveló ningún problema de seguridad en estudios preclínicos. No se ha estudiado brivaracetam en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver la sección 4.2).

### *Insuficiencia hepática*

Un ensayo farmacocinético en sujetos con cirrosis hepática (clases A, B y C según Child-Pugh) mostró aumentos similares en la exposición a brivaracetam independientemente de la gravedad de la enfermedad (50%, 57% y 59%), respecto al grupo control de voluntarios sanos (ver la sección 4.2).

### *Peso corporal*

Se ha estimado una disminución del 40% en la concentración plasmática del estado estacionario a lo largo del rango de peso corporal de 46 kg a 115 kg. Sin embargo, esto no se considera una diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de brivaracetam.

### *Sexo*

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de brivaracetam según el sexo.

### *Raza*

En un modelo farmacocinético de población en pacientes epilépticos, la farmacocinética de brivaracetam no se vio afectada significativamente por la raza (caucásica, asiática). El número de pacientes con otros orígenes étnicos fue limitado.

## Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se estimó que la CE50 (concentración plasmática de brivaracetam correspondiente al 50% del efecto máximo) es 0,57 mg/l. Esta concentración plasmática está ligeramente por encima de la exposición media obtenida tras dosis de brivaracetam de 50 mg/día. Aumentando la dosis a 100 mg/día y alcanzando un meseta a 200 mg/día se obtiene una mayor reducción en la frecuencia de las crisis.

## Población pediátrica

En un estudio farmacocinético con brivaracetam solución oral, con un periodo de evaluación de 3 semanas y un ajuste ascendente de la dosis semanal en 3 pasos, se evaluaron 99 sujetos de 1 mes a <16 años. Brivaracetam se administró a dosis semanales crecientes de 1 mg/kg/día, 2 mg/kg/día y 4 mg/kg/día, aproximadamente. Todas las dosis se ajustaron según el peso corporal y no superaron el máximo de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día. Al final del periodo de evaluación, los sujetos podían ser seleccionados para entrar en un estudio de seguimiento a largo plazo con su última dosis recibida (ver la sección 4.8). Las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis en todos los grupos de edad. Los modelos de farmacocinética poblacional se realizaron a partir de los escasos datos de concentración plasmática recopilados en el estudio de FC de 3 semanas y el estudio de seguimiento a largo plazo en curso. Se incluyeron en el análisis 232 pacientes pediátricos con epilepsia, de 2 meses a 17 años de edad. El análisis indicó que las dosis de 5,0 (pesos corporales de 10 kg a 20 kg) y 4,0 mg/kg/día (pesos corporales de 20 kg a 50 kg) proporcionan la misma concentración plasmática media

del estado estacionario que en adultos que reciben 200 mg dos veces al día. El aclaramiento plasmático estimado fue de 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h y 3,19 l/h en los niños que pesaban 10 kg, 20 kg, 30 kg y 50 kg respectivamente. En comparación, el aclaramiento plasmático se estimó en 3,58 l/h en pacientes adultos (70 kg de peso corporal). En la actualidad, no hay datos clínicos disponibles en neonatos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de farmacología de seguridad los efectos predominantes estuvieron relacionados con el SNC (principalmente depresión del SNC transitoria y disminución de la actividad locomotora espontánea), observados a dosis varias veces (más de 50) la dosis farmacológicamente activa de brivaracetam 2 mg/kg. No afectó al aprendizaje ni a la memoria.

Los hallazgos no observados en los ensayos clínicos, pero observados en los estudios toxicológicos de dosis repetidas en perros a exposiciones similares a la AUC plasmática clínica, fueron efectos hepatotóxicos (principalmente porfiria). Sin embargo, los datos toxicológicos acumulados sobre brivaracetam y sobre un compuesto estructuralmente relacionado indican que los cambios en el hígado de perro se han desarrollado a través de mecanismos no relevantes para humanos. No se observaron cambios adversos en el hígado en ratas y monos tras la administración crónica de brivaracetam a 5 y 42 veces el AUC clínica. En monos, signos del SNC (postrado, pérdida de equilibrio, movimientos torpes) sucedieron a 64 veces la C<sub>máx</sub> clínica, siendo menos notables con el paso del tiempo.

Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutagénica o clastogénica. Los estudios de carcinogenicidad no indicaron ningún potencial oncogénico en ratas, mientras que el aumento de la incidencia de tumores hepatocelulares en ratones macho se consideraron resultado de un modo de acción no genotóxico ligado a la inducción de enzimas hepáticas como fenobarbital, el cual es un fenómeno conocido específico de roedores.

Brivaracetam no afectó a la fertilidad de machos ni hembras y no ha demostrado potencial teratogénico ni en ratas ni en conejos. Se observó embriotoxicidad en conejos a una dosis tóxica materna de brivaracetam con un nivel de exposición de 8 veces la exposición al AUC clínica de la dosis máxima recomendada. En ratas, brivaracetam mostró atravesar la placenta fácilmente y ser excretado en la leche de ratas en período de lactancia con concentraciones similares a los niveles plasmáticos maternos.

Brivaracetam no mostró ningún potencial dependiente en ratas.

#### Estudios en animales jóvenes

En ratas jóvenes, niveles de exposición a brivaracetam de 6 a 15 veces la exposición del AUC clínica a la dosis máxima recomendada indujeron efectos adversos de desarrollo (ej. mortalidad, signos clínicos, disminución del peso corporal y peso cerebral inferior). No se observaron efectos adversos sobre la función del SNC, en el examen neuropatológico y el examen histopatológico del cerebro. En perros jóvenes los cambios inducidos por brivaracetam a un nivel de exposición de 6 veces el AUC clínica fueron similares a los observados en animales adultos. No hubo efectos adversos sobre ninguna variable estándar de desarrollo o de maduración.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo

Croscarmelosa de sodio,  
Lactosa monohidrato

Betadex  
Lactosa anhidra  
Estearato de magnesio

#### Cubierta del comprimido

##### *Briviact 10 mg comprimidos recubiertos con película*

Alcohol (poli)vinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco

##### *Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película*

Alcohol (poli)vinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

##### *Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película*

Alcohol (poli)vinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

##### *Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película*

Alcohol (poli)vinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

##### *Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película*

Alcohol (poli)vinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

5 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### Briviact 10 mg comprimidos recubiertos con película

- Envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio
- Envases de 14 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio

### Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película

- Envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio
- Envases de 14 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio

### Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película

- Envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio
- Envases de 14 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio

### Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película

- Envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio
- Envases de 14 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio

### Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película

- Envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio
- Envases de 14 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PCTFE-Aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14/01/2016

Fecha de la última renovación: 9/10/2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg/ml solución oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml contiene 10 mg de brivaracetam.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución oral contiene 168 mg de sorbitol (E420), 1 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218) y un máximo de 5,5 mg de propilenglicol (E1520).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral

Líquido transparente, de incoloro a amarillento, ligeramente viscoso.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad con epilepsia.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

El médico debe prescribir la formulación y concentración más apropiadas según el peso y la dosis. Se recomienda al progenitor o cuidador administrar la solución oral de Briviact con el dispositivo de medición (jeringa dosificadora oral de 10 ml, o 5 ml) incluida en la caja de cartón.

La posología recomendada para adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años se resume en la siguiente tabla. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, con 12 horas de diferencia aproximadamente.

Dosis inicial recomendada	Dosis de mantenimiento recomendada	Intervalo de dosis terapéutico*
<b>Adolescentes y niños a partir de 50 kg de peso, y adultos</b>		
50 mg/día (o 100 mg/día)**	100 mg/día	50 - 200 mg/día
<b>Adolescentes y niños de entre 20 kg y menos de 50 kg de peso</b>		
1 mg/kg/día (hasta 2 mg/kg/día)**	2 mg/kg/día	1 - 4 mg/kg/día
<b>Niños de entre 10 kg y menos de 20 kg de peso</b>		
1 mg/kg/día (hasta 2,5 mg/kg/día)**	2,5 mg/kg/día	1 - 5 mg/kg/día

\* En función de la respuesta de cada paciente, la dosis puede ajustarse dentro de este rango de dosis eficaz.

\*\* En función de la evaluación del médico sobre la necesidad de controlar las convulsiones.

#### *Adultos*

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día ó 100 mg/día, según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis frente a los posibles efectos adversos. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis eficaz de 50 mg/día a 200 mg/día.

#### *Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más*

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con 100 mg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 100 mg/día. En función de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 50 mg/día a 200 mg/día.

#### *Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg*

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con dosis de hasta 2 mg/kg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 mg/kg/día. En función de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 1 mg/kg/día a 4 mg/kg/día.

#### *Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg*

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con dosis de hasta 2,5 mg/kg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 2,5 mg/kg/día. En función de la respuesta de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 1 mg/kg/día a 5 mg/kg/día.

La dosis por toma de cada paciente se debe calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen por administración (ml)} = [\text{peso (kg)} \times \text{dosis diaria (mg/kg/día)}] \times 0,05$$

La solución oral de Briviact se suministra con:

- una jeringa de 5 ml (marcas de graduación azules) graduada en incrementos de 0,1 ml (cada incremento de 0,1 ml corresponde a 1 mg de brivaracetam). Se muestran graduaciones adicionales a 0,25 ml y 0,75 ml a partir de 0,25 ml hasta 5 ml.
- una jeringa de 10 ml (marcas de graduación negras) graduada en incrementos de 0,25 ml (cada incremento de 0,25 ml corresponde a 2,5 mg de brivaracetam).

El médico debe indicar al paciente la jeringa adecuada que debe usar.

Si la dosis calculada por toma es de 5 mg (1 ml) o más y hasta 50 mg (5 ml), se debe utilizar la jeringa oral de 5 ml.

Si la dosis calculada por toma es superior a 50 mg (5 ml), se debe utilizar la jeringa oral más grande de 10 ml.

La dosis calculada debe redondearse al incremento graduado más cercano. Si la dosis calculada es equidistante entre dos incrementos graduados, se debe utilizar el incremento graduado mayor.

En la tabla siguiente se dan ejemplos de volúmenes de solución oral por toma en función de la dosis prescrita y el peso corporal. El volumen preciso de solución oral se calculará según el peso corporal exacto del niño.

Tenga en cuenta que la dosis se limita a las graduaciones disponibles de las jeringas. Por ejemplo, para un paciente que necesita una dosis de 2,15 ml, el volumen aplicado debe redondearse al alza a 2,2 ml, ya que la jeringa de 5 ml solo puede administrar 2,1 ml o 2,2 ml. Asimismo, debe redondearse a la baja un volumen de 1,13 ml a un volumen administrado de 1,1 ml.

<b>Volúmenes de solución oral que deben tomarse por administración para adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos</b>				
<b>Dosis prescrita</b>	<i>Para una dosis de 50 mg/día</i> <b>25 mg/toma</b>	<i>Para una dosis de 100 mg/día</i> <b>50 mg/toma</b>	<i>Para una dosis de 150 mg/día</i> <b>75 mg/toma</b>	<i>Para una dosis de 200 mg/día</i> <b>100 mg/toma</b>
<b>Jeringa recomendada</b>	<b>5 ml</b>		<b>10 ml</b>	
<b>Peso</b>	<b>Volumen administrado</b>		<b>Volumen administrado</b>	
50 kg o más	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

<b>Volúmenes de solución oral por toma administrada para adolescentes y niños que pesen de 20 kg a menos de 50 kg</b>				
<b>Dosis prescrita</b>	<i>Para una dosis de 1 mg/kg/día</i> <b>0,05 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 0,5 mg/kg/toma)	<i>Para una dosis de 2 mg/kg/día</i> <b>0,1 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 1 mg/kg/toma)	<i>Para una dosis de 3 mg/kg/día</i> <b>0,15 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 1,5 mg/kg/toma)	<i>Para una dosis de 4 mg/kg/día</i> <b>0,2 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 2 mg/kg/toma)
<b>Jeringa recomendada</b>	<b>5 ml</b>		<b>5 ml o 10 ml*</b>	
<b>Peso</b>	<b>Volumen administrado</b>		<b>Volumen administrado</b>	
20 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)
25 kg	1,25 ml (12,5 mg)	2,5 ml (25 mg)	3,75 ml (37,5 mg)	5 ml (50 mg)
30 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml* (60 mg)



35 kg	1,75 ml (17,5 mg)	3,5 ml (35 mg)	5,25 ml* (52,5 mg)	7 ml* (70 mg)
40 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml* (60 mg)	8 ml* (80 mg)
45 kg	2,25 ml (22,5 mg)	4,5 ml (45 mg)	6,75 ml* (67,5 mg)	9 ml* (90 mg)

\* Para volúmenes superiores a 5 ml y hasta 10 ml, se debe indicar al paciente que utilice la jeringa oral de 10 ml

<b>Volúmenes de solución oral que deben tomarse por administración para adolescentes y niños que pesen de 10 kg a menos de 20 kg</b>					
<b>Dosis prescrita</b>	<i>Para una dosis de 1 mg/kg/día</i> <b>0,05 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 0,5 mg/kg/toma)	<i>Para una dosis de 2.5 mg/kg/día</i> <b>0,125 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 1,25 mg/kg/toma)	<i>Para una dosis de 3 mg/kg/día</i> <b>0,15 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 1,5 mg/kg/toma)	<i>Para una dosis de 4 mg/kg/día</i> <b>0,2 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 2 mg/kg/toma)	<i>Para una dosis de 5 mg/kg/día</i> <b>0,25 ml/kg/toma</b> (que corresponden a 2,5 mg/kg/toma)
<b>Jeringa recomendada: 5 ml</b>					
<b>Peso</b>	<b>Volumen administrado</b>				
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1,25 ml (12,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)	2,5 ml (25 mg)
12 kg	0,6 ml (6 mg)	1,5 ml (15 mg)	1,8 ml (18 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,0 ml (30 mg)
14 kg	0,7 ml (7 mg)	1,75 ml (17,5 mg)	2,1 ml (21 mg)	2,8 ml (28 mg)	3,5 ml (35 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,9 ml (19,0 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)	3,75 ml (37,5 mg)

#### *Dosis olvidadas*

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### *Suspensión del tratamiento*

Para pacientes a partir de 16 años de edad, si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam, se recomienda reducir gradualmente la dosis hasta 50 mg/día semanalmente. Para pacientes menores de 16 años de edad, si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam, se recomienda reducir la dosis hasta un máximo de la mitad de la dosis cada semana hasta alcanzar una dosis de 1 mg/kg/día (para pacientes con peso corporal inferior a 50 kg) o 50 mg/día (para pacientes con peso corporal de 50 kg o superior).

Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver la sección 5.2).

La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección 5.2). Brivaracetam no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis debido a la falta de datos.

Según los datos en adultos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

### *Insuficiencia hepática*

En pacientes adultos con enfermedad hepática crónica la exposición a brivaracetam estuvo aumentada. En pacientes con insuficiencia hepática, se recomiendan las siguientes dosis ajustadas, administradas en 2 dosis divididas, con 12 horas de diferencia aproximadamente, para todas las etapas de la insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

<b>Edad y peso corporal</b>	<b>Dosis inicial recomendada</b>	<b>Dosis máxima diaria recomendada</b>
Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos	50 mg/día	150 mg/día
Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg	1 mg/kg/día	3 mg/kg/día
Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg	1 mg/kg/día	4 mg/kg/día

### *Pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.*

No se ha establecido todavía la eficacia de brivaracetam en pacientes pediátricos menores de 2 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

### Forma de administración

La solución oral de brivaracetam puede diluirse en agua o zumo poco antes de su administración y se puede tomar con o sin alimentos (ver la sección 5.2). Cuando se administre brivaracetam solución oral puede utilizarse una sonda nasogátrica o una sonda de gastrostomía.

La solución oral de brivaracetam se suministra con una jeringa dosificadora oral de 5 ml y de 10 ml con su adaptador.

Las instrucciones de uso se indican en el prospecto.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en distintas indicaciones. Un metanálisis de estudios clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para brivaracetam.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Véase también, en la sección 4.8, Población pediátrica.

### Insuficiencia hepática

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección 4.2).

### Reacciones cutáneas adversas graves (SCARs)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, en asociación con el tratamiento con brivaracetam. En el momento de la prescripción los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y monitorizar de cerca las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con brivaracetam y considerar un tratamiento alternativo.

### Excipientes

#### *Contenido en sodio*

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### *Intolerancia a la fructosa*

Este medicamento contiene 168 mg de sorbitol (E420) en cada ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

#### *Excipientes que pueden causar intolerancia*

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Brivaracetam solución oral contiene propilenglicol (E1520).

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios formales de interacción se han realizado sólo en adultos.

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Tratamiento concomitante con levetiracetam*

En los ensayos clínicos, aunque los datos fueron limitados, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales (ver la sección 5.1).

### *Interacción con alcohol*

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

### Interacciones farmacocinéticas

#### *Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de brivaracetam*

Datos *in vitro* sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP.

Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación, mediada por CYP2C19 (ver la sección 5.2).

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo. Existen escasos datos clínicos disponibles según los cuales la administración conjunta de cannabidiol puede aumentar la exposición plasmática de brivaracetam, posiblemente a través de la inhibición de CYP2C19, pero su relevancia clínica es incierta.

#### *Rifampicina*

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos prescriptores deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

#### *Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes*

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis (ver tabla 1).

#### *Otros inductores enzimáticos*

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

#### *Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos*

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (AUC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios *in vitro* han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó *in vitro* brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 *in vivo* (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado *in vivo* y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). *In vitro*, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes excepto por OAT3. *In vitro*, Brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{m\acute{a}x}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

### Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los ensayos fase 2-3 controlados con placebo, y en ensayos de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “AUC” y concentración máxima observada como  $C_{m\acute{a}x}$ ).

*Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos*

<b>Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta</b>	<b>Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam</b>	<b>Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos</b>
Carbamazepina	AUC 29% ↓ $C_{m\acute{a}x}$ 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	AUC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> $C_{m\acute{a}x}$ 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supraterapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

### *Carbamazepina*

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el AUC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (AUCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la

supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil en tratamiento con brivaracetam deben discutir con su médico la planificación familiar y las medidas anticonceptivas (ver Embarazo).

Si una mujer decide quedarse embarazada, el uso de brivaracetam debe ser cuidadosamente reevaluado.

##### Embarazo

###### *Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general*

Para todos los medicamentos antiepilépticos, se ha visto que en la descendencia de las mujeres con epilepsia tratadas, la prevalencia de malformaciones es dos o tres veces mayor que la tasa de, aproximadamente, el 3% en la población general. En la población tratada con politerapia se ha notificado un aumento de malformaciones; sin embargo, no se ha esclarecido el alcance para el cual el tratamiento y/o la enfermedad subyacente es responsable. La suspensión del tratamiento antiepiléptico puede conducir a una exacerbación de la enfermedad que puede ser perjudicial para la madre y el feto.

###### *Riesgo relacionado con brivaracetam*

Hay datos limitados sobre el uso de brivaracetam en mujeres embarazadas. No hay datos de la transferencia placentaria en humanos, pero en ratas, brivaracetam mostró que atraviesa la placenta fácilmente (ver la sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en humanos. Los estudios en animales no detectaron ningún potencial efecto teratogénico de brivaracetam (ver la sección 5.3).

En ensayos clínicos se utilizó brivaracetam como tratamiento concomitante, y cuando se utilizó con carbamazepina, indujo un aumento relacionado con la dosis en la concentración del metabolito activo carbamazepina-epóxido (ver la sección 4.5). No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica de este efecto en el embarazo.

Como medida de precaución, no se debe utilizar brivaracetam durante el embarazo a no ser que sea clínicamente necesario (ej. si el beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto).

##### Lactancia

Brivaracetam se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con brivaracetam tras considerar el beneficio del medicamento para la madre. En caso de administración conjunta de brivaracetam y carbamazepina, la cantidad de carbamazepina-epóxido excretada en la leche materna puede aumentar. No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica.

##### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de brivaracetam en la fertilidad. En ratas no hubo efecto sobre la fertilidad con brivaracetam (ver la sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de brivaracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo y otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC). Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas potencialmente peligrosas hasta que se hayan familiarizado con los efectos de brivaracetam sobre su capacidad para realizar dichas actividades.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente (>10%) con el tratamiento de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3,5%, 3,4% y 4,0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1,7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0,8%) y convulsiones (0,8%).

##### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron basándose en la revisión de la base de datos de seguridad de tres estudios de dosis fija controlados con placebo en sujetos  $\geq 16$  años de edad y durante la experiencia poscomercialización, según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuente	Gripe
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Poco frecuente	Neutropenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuente	Hipersensibilidad Tipo I
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuente	Disminución del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideación suicida, trastorno psicótico, agresividad, agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	Fatiga

<sup>(1)</sup> Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización.

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0,5% (6/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

La ideación suicida se notificó en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los ensayos clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no hubo casos de suicidio completado e intento de suicidio, sin embargo, ambos se notificaron en los ensayos de extensión abiertos (ver la sección 4.4).

Se han notificado reacciones que sugieren hipersensibilidad inmediata (Tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022) durante el desarrollo clínico.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad de brivaracetam observado en niños a partir de 1 mes de edad fue consistente con el observado en adultos.



El perfil de seguridad de brivaracetam observado en niños fue consistente con el observado en adultos. En los estudios abiertos a largo plazo, no controlados y a largo plazo, las ideas suicidas se comunicaron en el 4,7 % de pacientes pediátricos (evaluados a partir de 6 años de edad, más frecuentes en los adolescentes) comparado con el 2,4 % de los adultos, y los trastornos del comportamiento se comunicaron en un 24,8 % de los pacientes pediátricos comparado con un 15,1 % de los adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en niños fue hiperactividad psicomotora (4,7 %).

No se identificó ningún patrón específico de acontecimientos adversos (AA) en niños a partir de 1 mes a <4 años de edad en comparación con los grupos de mayor edad pediátrica. No se identificó información de seguridad significativa que indicara el aumento de la incidencia de un AA en particular en este grupo de edad. Como los datos disponibles en niños menores de 2 años son limitados, brivaracetam no está indicado en este franja de edad. Se dispone de datos clínicos limitados en neonatos.

#### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65-74 años de edad y 30 entre 75-84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

La experiencia clínica con sobredosis de brivaracetam en humanos es escasa. Se han notificado somnolencia y mareo en sujetos sanos que tomaron una única dosis de 1.400 mg de brivaracetam. Se notificaron las siguientes reacciones adversas con la sobredosis de brivaracetam: náuseas, vértigo, trastorno del equilibrio, ansiedad, fatiga, irritabilidad, agresividad, insomnio, depresión e ideación suicida en la experiencia pos-comercialización. En general, las reacciones adversas asociadas a la sobredosis de brivaracetam fueron acordes con las reacciones adversas conocidas.

#### Tratamiento de la sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis con brivaracetam. El tratamiento de una sobredosis debe incluir medidas generales de soporte. Dado que menos del 10% de brivaracetam se excreta en la orina, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el aclaramiento de brivaracetam (ver la sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX23

## Mecanismo de acción

Brivaracetam muestra una alta y selectiva afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), una glicoproteína transmembrana encontrada a nivel presináptico en las neuronas y en células endocrinas. Aunque el papel exacto de esta proteína todavía tiene que ser dilucidado, se ha visto que modula la exocitosis de los neurotransmisores. Se cree que la unión a SV2A es el mecanismo principal de la actividad anticonvulsiva de brivaracetam.

## Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de brivaracetam como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial se estableció en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, multicéntricos, en sujetos a partir de 16 años de edad. La dosis diaria de brivaracetam utilizada en estos ensayos fue de 5 a 200 mg/día. Todos los ensayos tuvieron un periodo inicial de 8 semanas seguido de un periodo de tratamiento de 12 semanas sin ajuste ascendente de la dosis.

1.558 pacientes recibieron medicamento en estudio, de los cuales 1.099 recibieron brivaracetam. El criterio de reclutamiento en el ensayo requería que los pacientes tuvieran crisis de inicio parcial no controladas a pesar del tratamiento con 1 ó 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se requirió que los pacientes tuvieran al menos 8 crisis de inicio parcial durante el periodo inicial. Las variables primarias en los ensayos de fase 3 fueron el porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial frente a placebo y una tasa de respuesta del 50% basada en el 50% de reducción de la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde el inicio.

Los medicamentos antiepilépticos tomados más frecuentemente a la entrada en el ensayo fueron carbamazepina (40,6%), lamotrigina (25,2%), valproato (20,5%), oxcarbazepina (16,0%), topiramato (13,5%), fenitoína (10,2%) y levetiracetam (9,8%). La frecuencia media de crisis al inicio en los 3 ensayos fue 9 crisis en 28 días. Los pacientes tenían una duración media de la epilepsia de aproximadamente 23 años.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2. En general, brivaracetam fue eficaz en el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial en pacientes a partir de 16 años de edad a dosis de entre 50 mg/día y 200 mg/día.

*Tabla 2: Resultados Clave de Eficacia en la Frecuencia de Crisis de Inicio Parcial en 28 Días*

Ensayo	Placebo	Brivaracetam * Estadísticamente significativo (valor de p)		
		50 mg/día	100 mg/día	200 mg/día
<b>Ensayo N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n= 96	n= 101		
Tasa de respondedores del 50%	16,7	32,7* (p=0.008)	~	~
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	22,0* (p=0.004)	~	~
<b>Ensayo N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Tasa de respondedores del 50%	20,0	27,3 (p=0.372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0.023)	~
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	9,2 (p=0.274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0.010)	~
<b>Ensayo N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
Tasa de respondedores del 50%	21,6	~	38,9* (p<0.001)	37,8* (p<0.001)
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0.001)	23,2* (p<0.001)

n = pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación en estudio

~ Dosis no estudiada

\* Estadísticamente significativo

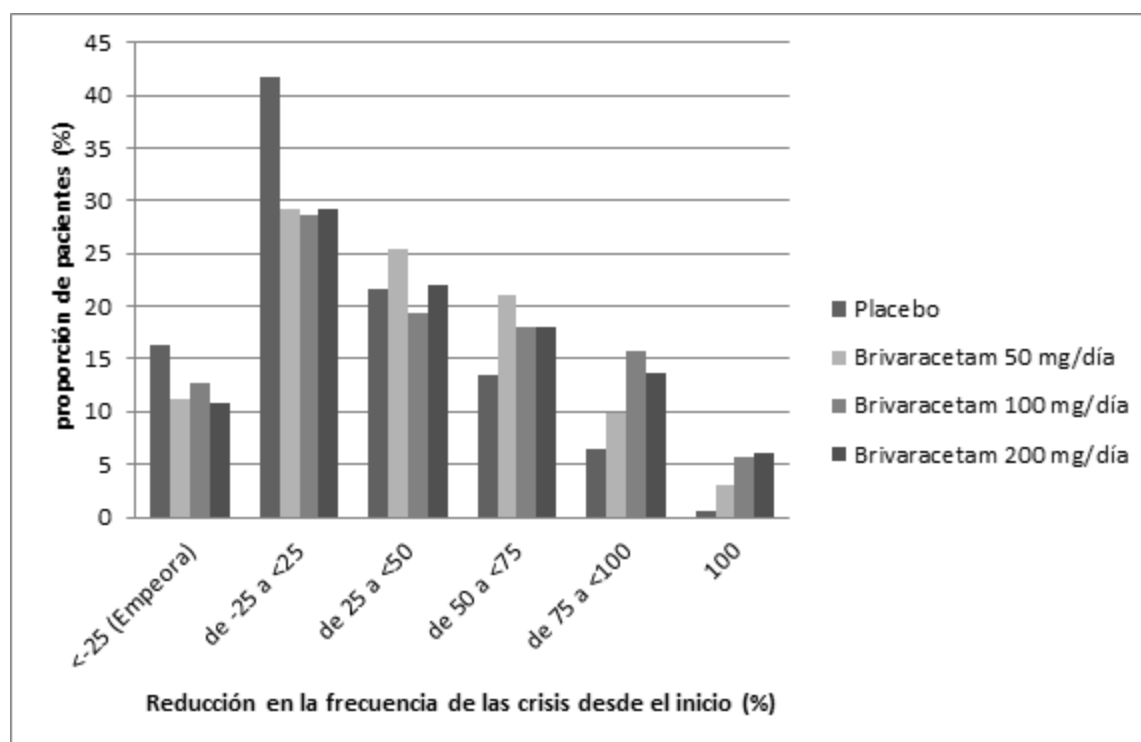
(1) Aproximadamente el 20% de los pacientes estaban tomando levetiracetam

(2) El objetivo primario para N01252 no alcanzó significación estadística basada en el procedimiento de prueba secuencial. La dosis de 100 mg/día fue nominalmente significativa.

En los ensayos clínicos, la reducción en la frecuencia de las crisis frente a placebo fue mayor con la dosis de 100 mg/día que con la de 50 mg/día. A parte de los incrementos dosis-dependientes en la incidencia de somnolencia y fatiga, brivaracetam 50 mg/día y 100 mg/día tuvieron un perfil de seguridad similar incluyendo las reacciones adversas relacionadas con el SNC y con el uso a largo plazo.

La Figura 1 muestra el porcentaje de pacientes (excluyendo los pacientes con levetiracetam concomitante) por categoría de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde el inicio durante 28 días en los 3 ensayos. Los pacientes con más de un 25% de aumento en las crisis de inicio parcial se muestran a la izquierda como “empeora”. Los pacientes con una mejoría en el porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial al inicio se muestran en las 4 categorías más a la derecha. El porcentaje de pacientes con al menos una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis fue 20,3%, 34,2%, 39,5% y 37,8% para placebo, 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente.

Figura 1: Proporción de pacientes por categoría de respuesta para brivaracetam y placebo durante 12 semanas a lo largo de los tres estudios clínicos pivotaes doble-ciego



En un análisis conjunto de los tres estudios clínicos pivotaes, no se observaron diferencias en eficacia (medida como tasa de respondedores del 50%) dentro del rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día cuando brivaracetam se combinó con medicamentos antiepilépticos inductores o no inductores enzimáticos. En los ensayos clínicos el 2,5% (4/161), el 5,1% (17/332) y el 4,0% (10/249) de los pacientes con brivaracetam 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente estuvieron libres de crisis durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, comparado con el 0,5% (2/418) con placebo.

Se observó una mejoría en la media del porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis en 28 días en pacientes con crisis tipo IC (crisis tónico-clónicas secundarias generalizadas) tratados al inicio

con brivaracetam 66,6% (n=62), el 61,2% (n=100) y el 82,1% (n=75) de los pacientes tratados con brivaracetam 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente comparado con el 33,3% (n=115).

No se ha establecido la eficacia de brivaracetam en monoterapia.

No se recomienda el uso de brivaracetam en monoterapia.

### Tratamiento con levetiracetam

En dos estudios clínicos fase 3 aleatorizados controlados con placebo, se administró levetiracetam como medicamento antiepiléptico concomitante en alrededor del 20% de los pacientes. Aunque el número de sujetos es limitado, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma simultánea, lo que puede reflejar la competencia al sitio de unión SV2A. No se observaron problemas adicionales de seguridad o tolerabilidad.

En un tercer ensayo, un análisis pre-especificado demostró eficacia sobre placebo para 100 mg/día y 200 mg/día en pacientes con una exposición previa a levetiracetam. La menor eficacia observada en estos pacientes comparado con pacientes de inicio con levetiracetam fue probablemente debida al mayor número de fármacos antiepilépticos anteriormente utilizados y una mayor frecuencia de las crisis basales.

#### *Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)*

Los tres estudios clínicos pivotaes, doble-ciego, controlados con placebo incluyeron 38 pacientes de edad avanzada, con edades entre 65 y 80 años. Aunque los datos son limitados, la eficacia fue comparable a los sujetos más jóvenes.

#### *Ensayos de extensión abiertos*

A lo largo de todos los ensayos, el 81,7% de los pacientes que completaron los ensayos aleatorizados fueron incluidos en los ensayos de extensión abiertos a largo plazo. Desde la entrada en los ensayos aleatorizados, el 5,3% de los sujetos expuestos a brivaracetam durante 6 meses (n=1500) estuvieron libres de crisis comparado con el 4,6% y el 3,7% de los sujetos expuestos durante 12 meses (n=1188) y durante 24 meses (n=847), respectivamente. Sin embargo, como una gran proporción de pacientes (26%) abandonó el estudio abierto por una falta de eficacia, pudo producirse un sesgo de selección, puesto que los sujetos que permanecieron en el estudio respondieron mejor que aquellos que terminaron prematuramente.

En los pacientes que fueron seguidos hasta un máximo de 8 años en los ensayos de extensión abiertos, el perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo.

### Población pediátrica

En niños a partir de 2 años de edad y más, las crisis de inicio parcial tienen una fisiopatología similar a las de adolescentes y adultos. La experiencia con medicamentos antiepilépticos indica que los resultados de los estudios de eficacia realizados en adultos se pueden extrapolar a los niños a partir de 2 años, siempre que haya establecidas adaptaciones de la dosis pediátrica y se haya demostrado su seguridad (ver las secciones 5.2 y 4.8). Las dosis de los pacientes de más de 2 años de edad se definieron mediante ajustes de la dosis basados en el peso que se han establecido para lograr concentraciones plasmáticas parecidas a las observadas en los adultos que toman dosis eficaces (ver la sección 5.2).

Un estudio de seguridad abierto, no controlado, a largo plazo incluyó a niños (de entre 1 mes de edad y menos de 16 años) que continuaron con el tratamiento tras finalizar el estudio de farmacocinética (ver la sección 5.2), niños que continuaron el tratamiento tras completar el estudio de seguridad i.v. (intravenosa) y niños que fueron incluidos directamente en el estudio de seguridad. Estos últimos recibieron una dosis de inicio de brivaracetam de 1 mg/kg/día que, según la respuesta y la tolerabilidad, se aumentó hasta 5 mg/kg/día duplicando la dosis a intervalos semanales. Ningún niño recibió una dosis superior a 200 mg/día. En los niños que pesaban 50 kg o más, la dosis de inicio de

brivaracetam fue de 50 mg/día y, según la respuesta y la tolerabilidad, se aumentó hasta un máximo de 200 mg/día en incrementos semanales de 50 mg/día.

A partir de los estudios abiertos de seguridad y farmacocinética agrupados en tratamiento concomitante, 186 niños con crisis de inicio parcial en el rango de edad de 1 mes < 16 años de edad recibieron brivaracetam, de los cuales 149 fueron tratados durante  $\geq 3$  meses, 138 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 123 durante  $\geq 12$  meses, 107 durante  $\geq 24$  meses y 90 durante  $\geq 36$  meses.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con brivaracetam en uno o más grupos de la población pediátrica en epilepsia con crisis de inicio parcial (ver la sección 4.2 para ver la información sobre el uso pediátrico).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Brivaracetam comprimidos recubiertos con película, solución oral y solución para inyección intravenosa muestran la misma AUC, mientras que la concentración plasmática máxima es ligeramente superior tras la administración intravenosa. Brivaracetam muestra una farmacocinética lineal e independiente del tiempo con baja variabilidad intra- e inter-sujeto, y presenta una absorción completa, muy baja unión a proteínas, excreción renal tras extensa biotransformación, y metabolitos farmacológicamente inactivos.

### Absorción

Brivaracetam se absorbe rápida y completamente tras su administración oral y la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente el 100%. El  $t_{\text{máx}}$  medio para comprimidos tomados sin alimentos es 1 hora (rango de  $t_{\text{máx}}$  es 0,25 a 3 h).

La administración conjunta con una comida rica en grasa disminuyó la velocidad de absorción ( $t_{\text{máx}}$  medio 3 h) y disminuyó la concentración plasmática máxima (37% inferior) de brivaracetam, mientras que el grado de absorción permaneció inalterado.

### Distribución

Brivaracetam se une débilmente ( $\leq 20\%$ ) a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 0,5 l/kg, un valor cercano al de todo el agua corporal.

Debido a su lipofilia (Log P) brivaracetam tiene una alta permeabilidad a través de las membranas celulares.

### Biotransformación

Brivaracetam se metaboliza principalmente por hidrólisis del grupo amida para formar el correspondiente ácido carboxílico (aproximadamente el 60% de la eliminación), y secundariamente por hidroxilación en la cadena lateral de propilo (aproximadamente el 30% de la eliminación). La hidrólisis del grupo amida que conduce a un metabolito ácido carboxílico (34% de la dosis en orina) está mediada por la amidasa hepática y extra-hepática. La hidroxilación de brivaracetam, *in vitro*, está mediada principalmente por el CYP2C19. Ambos metabolitos, son posteriormente metabolizados para formar un ácido hidroxilado común formado de forma predominante por la hidroxilación de la cadena lateral de propilo en el metabolito del ácido carboxílico (principalmente por CYP2C9). *In vivo*, en humanos que poseen mutaciones ineficaces del CYP2C19, la producción del metabolito hidroxilado está disminuida 10 veces mientras que brivaracetam en sí mismo está aumentado un 22% o un 42% en individuos con uno o los dos alelos mutados. Los tres metabolitos no son farmacológicamente activos.

### Eliminación

Brivaracetam se elimina principalmente por metabolismo y excreción en la orina. Más del 95% de la dosis, incluyendo los metabolitos, se excreta en la orina dentro de las 72 horas posteriores a la ingesta.

Menos del 1% de la dosis se excreta en las heces y menos del 10% de brivaracetam se excreta inalterado en la orina. La semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) terminal es aproximadamente 9 horas. Se estimó que el aclaramiento plasmático total en pacientes fue de 3,6 L/h.

### Linealidad

La farmacocinética es proporcional a la dosis desde 10 hasta al menos 600 mg.

### Interacciones con medicamentos

Brivaracetam se elimina por múltiples vías incluyendo excreción renal, hidrólisis no mediada por CYP y oxidaciones mediadas por CYP. *In vitro*, brivaracetam no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) humana ni de proteínas resistentes a múltiples fármacos (MRP) 1 y 2, ni probablemente del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y OATP1B3.

Ensayos *in vitro* mostraron que la disposición de brivaracetam no debe verse afectada significativamente por ningún inhibidor CYP (ej. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4).

*In vitro*, brivaracetam no fue un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, o de los transportadores P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, brivaracetam no indujo CYP1A2.

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

#### *Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)*

En un ensayo en sujetos de edad avanzada (65 a 79 años de edad; con aclaramiento de creatinina de 53 a 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que recibieron 400 mg/día de brivaracetam administrados en dos dosis, la semivida plasmática de brivaracetam fue 7,9 horas y 9,3 horas en los grupos de edad de 65 a 75 años y >75 años, respectivamente. El aclaramiento plasmático en el estado estacionario de brivaracetam fue similar (0,76 ml/min/kg) al de los sujetos varones jóvenes sanos (0,83 ml/min/kg) (ver la sección 4.2)

#### *Insuficiencia renal*

Un ensayo en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que no requerían diálisis) reveló que el área bajo la curva (AUC) plasmático de brivaracetam estuvo moderadamente aumentado (+21%) respecto al grupo control de voluntarios sanos, mientras que el área bajo la curva de los metabolitos ácido, hidroxí e hidroxíácido estuvo aumentado 3, 4 y 21 veces, respectivamente. El aclaramiento renal de estos metabolitos inactivos estuvo disminuido 10 veces. El metabolito hidroxíácido no reveló ningún problema de seguridad en estudios preclínicos. No se ha estudiado brivaracetam en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver la sección 4.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Un ensayo farmacocinético en sujetos con cirrosis hepática (clases A, B y C según Child-Pugh) mostró aumentos similares en la exposición a brivaracetam independientemente de la gravedad de la enfermedad (50%, 57% y 59%), respecto al grupo control de voluntarios sanos (ver la sección 4.2).

#### *Peso corporal*

Se ha estimado una disminución del 40% en la concentración plasmática del estado estacionario a lo largo del rango de peso corporal de 46 kg a 115 kg. Sin embargo, esto no se considera una diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de brivaracetam.

#### *Sexo*

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de brivaracetam según el sexo.

### *Raza*

En un modelo farmacocinético de población en pacientes epilépticos, la farmacocinética de brivaracetam no se vio afectada significativamente por la raza (caucásica, asiática). El número de pacientes con otros orígenes étnicos fue limitado.

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se estimó que la CE50 (concentración plasmática de brivaracetam correspondiente al 50% del efecto máximo) es 0,57 mg/l. Esta concentración plasmática está ligeramente por encima de la exposición media obtenida tras dosis de brivaracetam de 50 mg/día. Aumentando la dosis a 100 mg/día y alcanzando un meseta a 200 mg/día se obtiene una mayor reducción en la frecuencia de las crisis.

### Población pediátrica

En un estudio farmacocinético con brivaracetam solución oral, con un periodo de evaluación de 3 semanas y un ajuste ascendente de la dosis semanal en 3 pasos, se evaluaron 99 sujetos de 1 mes a <16 años. Brivaracetam se administró a dosis semanales crecientes de 1 mg/kg/día, 2 mg/kg/día y 4 mg/kg/día, aproximadamente. Todas las dosis se ajustaron según el peso corporal y no superaron el máximo de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día. Al final del periodo de evaluación, los sujetos podían ser seleccionados para entrar en un estudio de seguimiento a largo plazo con su última dosis recibida (ver la sección 4.8). Las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis en todos los grupos de edad. Los modelos de farmacocinética poblacional se realizaron a partir de los escasos datos de concentración plasmática recopilados en el estudio de FC de 3 semanas y el estudio de seguimiento a largo plazo en curso. Se incluyeron en el análisis 232 pacientes pediátricos con epilepsia, de 2 meses a 17 años de edad. El análisis indicó que las dosis de 5,0 (pesos corporales de 10 kg a 20 kg) y 4,0 mg/kg/día (pesos corporales de 20 kg a 50 kg) proporciona la misma concentración plasmática media del estado estacionario que en adultos que reciben 200 mg/día. El aclaramiento plasmático estimado fue de 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h y 3,19 l/h en los niños que pesaban 10 kg, 20 kg, 30 kg y 50 kg respectivamente. En comparación, el aclaramiento plasmático se estimó en 3,58 l/h en pacientes adultos (70 kg de peso corporal). En la actualidad, no hay datos clínicos disponibles en neonatos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de farmacología de seguridad los efectos predominantes estuvieron relacionados con el SNC (principalmente depresión del SNC transitoria y disminución de la actividad locomotora espontánea), observados a dosis varias veces (más de 50) la dosis farmacológicamente activa de brivaracetam 2 mg/kg. No afectó al aprendizaje ni a la memoria.

Los hallazgos no observados en los ensayos clínicos, pero observados en los estudios toxicológicos de dosis repetidas en perros a exposiciones similares a la AUC plasmática clínica, fueron efectos hepatotóxicos (principalmente porfiria). Sin embargo, los datos toxicológicos acumulados sobre brivaracetam y sobre un compuesto estructuralmente relacionado indican que los cambios en el hígado de perro se han desarrollado a través de mecanismos no relevantes para humanos. No se observaron cambios adversos en el hígado en ratas y monos tras la administración crónica de brivaracetam a 5 y 42 veces el AUC clínica. En monos, signos del SNC (postrado, pérdida de equilibrio, movimientos torpes) sucedieron a 64 veces la  $C_{máx}$  clínica, siendo menos notables con el paso del tiempo.

Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutagénica o clastogénica. Los estudios de carcinogenicidad no indicaron ningún potencial oncogénico en ratas, mientras que el aumento de la incidencia de tumores hepatocelulares en ratones macho se consideraron resultado de un modo de acción no genotóxico ligado a la inducción de enzimas hepáticas como fenobarbital, el cual es un fenómeno conocido específico de roedores.

Brivaracetam no afectó a la fertilidad de machos ni hembras y no ha demostrado potencial teratogénico ni en ratas ni en conejos. Se observó embriotoxicidad en conejos a una dosis tóxica materna de brivaracetam con un nivel de exposición de 8 veces la exposición al AUC clínica de la dosis máxima recomendada. En ratas, brivaracetam mostró atravesar la placenta fácilmente y ser

excretado en la leche de ratas en período de lactancia con concentraciones similares a los niveles plasmáticos maternos.

Brivaracetam no mostró ningún potencial dependiente en ratas.

### Estudios en animales jóvenes

En ratas jóvenes, niveles de exposición a brivaracetam de 6 a 15 veces la exposición del AUC clínica a la dosis máxima recomendada indujeron efectos adversos de desarrollo (ej. mortalidad, signos clínicos, disminución del peso corporal y peso cerebral inferior). No se observaron efectos adversos sobre la función del SNC, en el examen neuropatológico y el examen histopatológico del cerebro. En perros jóvenes los cambios inducidos por brivaracetam a un nivel de exposición de 6 veces el AUC clínica fueron similares a los observados en animales adultos. No hubo efectos adversos sobre ninguna variable estándar de desarrollo o de maduración.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Citrato de sodio  
Ácido cítrico anhidro (para ajuste de pH)  
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)  
Carmelosa sódica  
Sucralosa  
Sorbitol líquido (E420)  
Glicerol (E422)  
Aroma de frambuesa (propilenglicol (E1520) 90% - 98%)  
Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.  
Después de la primera apertura: 8 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar (tipo III) de 300 ml, con un tapón blanco resistente a niños (polipropileno) en una caja que contiene también una jeringa dosificadora oral graduada de 5 ml (marcas de graduación azules) y 10 ml (marcas de graduación negras) de polipropileno, polietileno y un adaptador para la jeringa (polietileno).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento diluido o sin diluir y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/021

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14/01/2016  
Fecha de la última renovación: 9/10/2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Briviact 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 10 mg de brivaracetam

Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de brivaracetam

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 3,8 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión (inyectable/ perfusión)

Solución transparente e incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad con epilepsia.

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable. No hay experiencia con la administración intravenosa de brivaracetam dos veces al día durante periodos superiores a 4 días.

La posología recomendada para adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad se resume en la siguiente tabla. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, con 12 horas de diferencia aproximadamente.

Dosis inicial recomendada	Dosis de mantenimiento recomendada	Intervalo de dosis terapéutico*
<b>Adolescentes y niños a partir de 50 kg de peso, y adultos</b>		
50 mg/día (o 100 mg/día)**	100 mg/día	50 - 200 mg/día
<b>Adolescentes y niños entre 20 kg y menos de 50 kg de peso</b>		
1 mg/kg/día (hasta 2 mg/kg/día)**	2 mg/kg/día	1 - 4 mg/kg/día
<b>Niños entre 10 kg y menos de 20 kg de peso</b>		
1 mg/kg/día (hasta 2,5 mg/kg/día)**	2,5 mg/kg/día	1 - 5 mg/kg/día

\* En función de la respuesta de cada paciente, la dosis puede ajustarse dentro de este rango de dosis eficaz.

\*\* En función de la evaluación del médico sobre la necesidad de controlar las convulsiones.

### *Adultos*

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día ó 100 mg/día, según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis frente a los posibles efectos adversos. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis eficaz de 50 mg/día a 200 mg/día.

### *Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más*

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con 100 mg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 100 mg/día. En función de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 50 mg/día a 200 mg/día.

### *Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg*

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con dosis de hasta 2 mg/kg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 mg/kg/día. En función de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 1 mg/kg/día a 4 mg/kg/día.

### *Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg*

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con dosis de hasta 2,5 mg/kg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 2,5 mg/kg/día. En función de la respuesta de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 1 mg/kg/día a 5 mg/kg/día.

### *Dosis olvidadas*

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

### *Suspensión del tratamiento*

Para pacientes a partir de 16 años de edad, si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam, se recomienda reducir gradualmente la dosis hasta 50 mg/día semanalmente. Para pacientes menores de 16 años de edad, si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam, se recomienda reducir la dosis hasta un máximo de la mitad de la dosis cada semana hasta alcanzar una dosis de 1 mg/kg/día (para pacientes con peso corporal inferior a 50 kg) o 50 mg/día (para pacientes con peso corporal de 50 kg o superior).

Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver la sección 5.2).

La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección 5.2). Brivaracetam no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis debido a la falta de datos.

Según los datos en adultos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes adultos con enfermedad hepática crónica la exposición a brivaracetam estuvo aumentada. En pacientes con insuficiencia hepática, se recomiendan las siguientes dosis ajustadas, administradas en 2 dosis divididas, con 12 horas de diferencia aproximadamente, para todas las etapas de la insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

<b>Edad y peso corporal</b>	<b>Dosis inicial recomendada</b>	<b>Dosis máxima diaria recomendada</b>
Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos	50 mg/día	150 mg/día
Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg	1 mg/kg/día	3 mg/kg/día
Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg	1 mg/kg/día	4 mg/kg/día

#### *Pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.*

No se ha establecido todavía la eficacia de brivaracetam en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. No se dispone de datos. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Forma de administración

- Bolo intravenoso: brivaracetam se puede administrar como un bolo intravenoso sin dilución.
- Perfusión intravenosa: brivaracetam se puede diluir con un diluyente compatible y ser administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos (ver la sección 6.6). Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

La inyección en bolo o la perfusión intravenosa de brivaracetam no han sido estudiadas en condiciones agudas; ej. estado epiléptico y por lo tanto no se recomienda para dicha condición.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en distintas indicaciones. Un metanálisis de estudios clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para brivaracetam.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Véase también en la sección 4.8, Población pediátrica.

### Insuficiencia hepática

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. Se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección 4.2).

### Reacciones cutáneas adversas graves (SCARs)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, en asociación con el tratamiento con brivaracetam. En el momento de la prescripción los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y monitorizar de cerca las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con brivaracetam y considerar un tratamiento alternativo.

### Excipientes

Este medicamento contiene 19,1 mg de sodio por vial, equivalente al 1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios formales de interacción se han realizado sólo en adultos.

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Tratamiento concomitante con levetiracetam*

En los ensayos clínicos, aunque los datos fueron limitados, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales (ver la sección 5.1).

#### *Interacción con alcohol*

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

### Interacciones farmacocinéticas

#### *Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de brivaracetam*

Datos *in vitro* sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP.

Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación, mediada por CYP2C19 (ver la sección 5.2).

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo. Existen escasos datos clínicos disponibles según los cuales la administración conjunta de cannabidiol puede aumentar la exposición plasmática de brivaracetam, posiblemente a través de la inhibición de CYP2C19, pero su relevancia clínica es incierta.

#### *Rifampicina*

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) de

brivaracetam en un 45%. Los médicos prescriptores deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

#### *Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes*

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis (ver tabla 1).

#### *Otros inductores enzimáticos*

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por tanto se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

#### *Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos*

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (AUC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios *in vitro* han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450, excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó *in vitro* brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 *in vivo* (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado *in vivo* y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). *In vitro*, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. *In vitro*, Brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{m\acute{a}x}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

#### Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los ensayos fase 2-3 controlados con placebo, y en ensayos de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “AUC” y concentración máxima observada como  $C_{m\acute{a}x}$ ).

*Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos*

<b>Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta</b>	<b>Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam</b>	<b>Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos</b>
Carbamazepina	AUC 29% ↓ C <sub>máx</sub> 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina – Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna

Oxcarbapentina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	AUC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supratrapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

### *Carbamazepina*

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el AUC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (AUCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil en tratamiento con brivaracetam deben discutir con su médico la planificación familiar y las medidas anticonceptivas (ver Embarazo). Si una mujer decide quedarse embarazada, el uso de brivaracetam debe ser cuidadosamente reevaluado.

### Embarazo

#### *Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general*

Para todos los medicamentos antiepilépticos, se ha visto que en la descendencia de las mujeres con epilepsia tratadas, la prevalencia de malformaciones es dos o tres veces mayor que la tasa de, aproximadamente, el 3% en la población general. En la población tratada con politerapia se ha notificado un aumento de malformaciones; sin embargo, no se ha esclarecido el alcance para el cual el tratamiento y/o la enfermedad subyacente es responsable. La suspensión del tratamiento antiepiléptico puede conducir a una exacerbación de la enfermedad que puede ser perjudicial para la madre y el feto.

#### *Riesgo relacionado con brivaracetam*

Hay datos limitados sobre el uso de brivaracetam en mujeres embarazadas. No hay datos de la transferencia placentaria en humanos, pero en ratas, brivaracetam mostró que atraviesa la placenta fácilmente (ver la sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en humanos. Los estudios en animales no detectaron ningún potencial efecto teratogénico de brivaracetam (ver la sección 5.3).

En ensayos clínicos, se utilizó brivaracetam como tratamiento concomitante, y cuando se utilizó con carbamazepina, indujo un aumento relacionado con la dosis en la concentración del metabolito activo carbamazepina-epóxido (ver la sección 4.5). No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica de este efecto en el embarazo.

Como medida de precaución, no se debe utilizar brivaracetam durante el embarazo a no ser que sea clínicamente necesario (ej. si el beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto).

### Lactancia

Brivaracetam se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con brivaracetam tras considerar el beneficio del medicamento para la madre. En caso de administración conjunta de brivaracetam y carbamazepina, la cantidad de carbamazepina-epóxido excretada en la leche materna puede aumentar. No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica.

### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de brivaracetam en la fertilidad. En ratas no hubo efecto sobre la fertilidad con brivaracetam (ver la sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de brivaracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo y otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC). Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas potencialmente peligrosas hasta que se hayan familiarizado con los efectos de brivaracetam sobre su capacidad para realizar dichas actividades.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente (>10%) con el tratamiento de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3,5%, 3,4% y 4,0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1,7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0,8%) y convulsiones (0,8%).

### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron basándose en la revisión de la base de datos de seguridad de tres estudios de dosis fija controlados con placebo en sujetos  $\geq 16$  años de edad y durante la experiencia poscomercialización, según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.



Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuente	Gripe
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Poco frecuente	Neutropenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuente	Hipersensibilidad Tipo I
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuente	Disminución del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideación suicida, trastorno psicótico, agresividad, agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	Fatiga

<sup>(1)</sup> Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización.

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0,5% (6/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

La ideación suicida se notificó en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los ensayos clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no hubo casos de suicidio completado e intento de suicidio, sin embargo, ambos se notificaron en los ensayos de extensión abierto (ver la sección 4.4).

Se han notificado reacciones que sugieren hipersensibilidad inmediata (Tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022) durante el desarrollo clínico.

Las reacciones adversas con la administración intravenosa fueron generalmente similares a las observadas con la administración oral. La administración intravenosa estuvo asociada con dolor en el lugar de la perfusión en el 2,8% de los pacientes.

### Población pediátrica

El perfil de seguridad de brivaracetam observado en niños fue a partir de 1 mes de edad consistente con el observado en adultos. En los estudios abiertos a largo plazo, no controlados y a largo plazo, las ideas suicidas se comunicaron en el 4,7 % de pacientes pediátricos (evaluados a partir de 6 años de edad, más frecuentes en los adolescentes) comparado con el 2,4 % de los adultos, y los trastornos del comportamiento se comunicaron en un 24,8 % de los pacientes pediátricos comparado con un 15,1 % de los adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en niños fue hiperactividad psicomotora (4,7 %).

No se identificó ningún patrón específico de acontecimientos adversos (AA) en niños a partir de 1 mes a <4 años de edad en comparación con los grupos de mayor edad pediátrica. No se identificó información de seguridad significativa que indicara el aumento de la incidencia de un AA en particular en este grupo de edad. Como los datos disponibles en niños menores de 2 años son limitados, brivaracetam no está indicado en esta franja de edad. Se dispone de datos clínicos limitados en neonatos.

### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65-74 años de edad y 30 entre 75-84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

La experiencia clínica con sobredosis de brivaracetam en humanos es escasa. Se han notificado somnolencia y mareo en sujetos sanos que tomaron una única dosis de 1.400 mg de brivaracetam. Se notificaron las siguientes reacciones adversas con la sobredosis de brivaracetam: náuseas, vértigo, trastorno del equilibrio, ansiedad, fatiga, irritabilidad, agresividad, insomnio, depresión e ideación suicida en la experiencia pos-comercialización. En general, las reacciones adversas asociadas a la sobredosis de brivaracetam fueron acordes con las reacciones adversas conocidas.

## Tratamiento de la sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis con brivaracetam. El tratamiento de una sobredosis debe incluir medidas generales de soporte. Dado que menos del 10% de brivaracetam se excreta en la orina, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el aclaramiento de brivaracetam (ver la sección 5.2).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX23

#### Mecanismo de acción

Brivaracetam muestra una alta y selectiva afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), una glicoproteína transmembrana encontrada a nivel presináptico en las neuronas y en células endocrinas. Aunque el papel exacto de esta proteína todavía tiene que ser dilucidado, se ha visto que modula la exocitosis de los neurotransmisores. Se cree que la unión a SV2A es el mecanismo principal de la actividad anticonvulsiva de brivaracetam.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de brivaracetam como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial se estableció en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, multicéntricos, en sujetos a partir de 16 años de edad. La dosis diaria de brivaracetam utilizada en estos ensayos fue de 5 a 200 mg/día. Todos los ensayos tuvieron un periodo inicial de 8 semanas seguido de un periodo de tratamiento de 12 semanas sin ajuste ascendente de la dosis.

1.558 pacientes recibieron medicamento en estudio, de los cuales 1.099 recibieron brivaracetam. El criterio de reclutamiento en el ensayo requería que los pacientes tuvieran crisis de inicio parcial no controladas a pesar del tratamiento con 1 ó 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se requirió que los pacientes tuvieran al menos 8 crisis de inicio parcial durante el periodo inicial. Las variables primarias en los ensayos de fase 3 fueron el porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis de inicio parcial frente a placebo y una tasa de respuesta del 50% basada en el 50% de reducción de la frecuencia desde el inicio.

Los medicamentos antiepilépticos tomados más frecuentemente a la entrada en el ensayo fueron carbamazepina (40,6%), lamotrigina (25,2%), valproato (20,5%), oxcarbazepina (16,0%), topiramato (13,5%), fenitoína (10,2%) y levetiracetam (9,8%). La frecuencia media de crisis al inicio en los 3 ensayos fue 9 crisis en 28 días. Los pacientes tenían una duración media de la epilepsia de aproximadamente 23 años.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2. En general, brivaracetam fue eficaz en el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial en pacientes a partir de 16 años de edad a dosis de entre 50 mg/día y 200 mg/día.

*Tabla 2: Resultados Clave de Eficacia en la Frecuencia de Crisis de Inicio Parcial en 28 Días*

Ensayo	Placebo	Brivaracetam		
		* Estadísticamente significativo (valor de p)		
		50 mg/día	100 mg/día	200 mg/día
<b>Ensayo N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n= 96	n= 101		
Tasa de respondedores del 50%	16,7	32,7* (p=0.008)	~	~
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	22,0* (p=0.004)	~	~

Ensayo	Placebo	Brivaracetam		
		* Estadísticamente significativo (valor de p)		
		50 mg/día	100 mg/día	200 mg/día
<b>Ensayo N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Tasa de respondedores del 50%	20,0	27,3 (p=0.372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0.023)	~
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	9,2 (p=0.274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0.010)	~
<b>Ensayo N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
Tasa de respondedores del 50%	21,6	~	38,9* (p<0.001)	37,8* (p<0.001)
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0.001)	23,2* (p<0.001)

n = pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación en estudio

~ Dosis no estudiada

\* Estadísticamente significativo

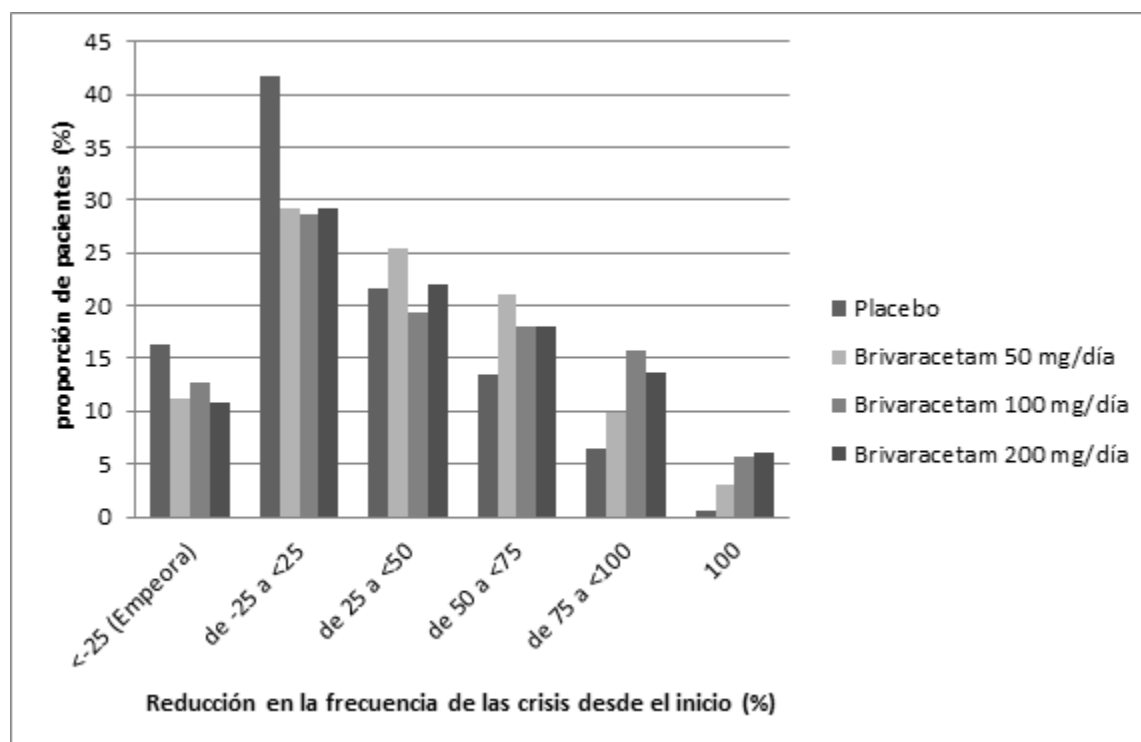
<sup>(1)</sup> Aproximadamente el 20% de los pacientes estaban tomando levetiracetam

<sup>(2)</sup> El objetivo primario para N01252 no alcanzó significación estadística basada en el procedimiento de prueba secuencial. La dosis de 100 mg/día fue nominalmente significativa.

En los ensayos clínicos, la reducción en la frecuencia de las crisis frente a placebo fue mayor con la dosis de 100 mg/día que con la de 50 mg/día. A parte de los incrementos dosis-dependientes en la incidencia de somnolencia y fatiga, brivaracetam 50 mg/día y 100 mg/día tuvieron un perfil de seguridad similar incluyendo las reacciones adversas relacionadas con el SNC y con el uso a largo plazo.

La Figura 1 muestra el porcentaje de pacientes (excluyendo los pacientes con levetiracetam concomitante) por categoría de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde el inicio durante 28 días en los 3 ensayos. Los pacientes con más de un 25% de aumento en las crisis de inicio parcial se muestran a la izquierda como “empeora”. Los pacientes con una mejoría en el porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial al inicio se muestran en las 4 categorías más a la derecha. El porcentaje de pacientes con al menos una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis fue 20,3%, 34,2%, 39,5% y 37,8% para placebo, 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente.

Figura 1: Proporción de pacientes por categoría de respuesta para brivaracetam y placebo durante 12 semanas a lo largo de los tres estudios clínicos pivotaes doble-ciego



En un análisis conjunto de los tres estudios clínicos pivotaes, no se observaron diferencias en eficacia (medida como tasa de respondedores del 50%) dentro del rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día cuando brivaracetam se combinó con medicamentos antiepilépticos inductores o no inductores enzimáticos.

En los ensayos clínicos el 2,5% (4/161), el 5,1% (17/332) y el 4,0% (10/249) de los pacientes con brivaracetam 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente estuvieron libres de crisis durante el período de tratamiento de 12 semanas, comparado con el 0,5% (2/418) con placebo.

Se observó una mejoría en la media del porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis en 28 días en pacientes con crisis tipo IC (crisis tónico-clónicas secundarias generalizadas) tratados al inicio con brivaracetam 66,6% (n=62), el 61,2% (n=100) y el 82,1% (n=75) de los pacientes tratados con brivaracetam 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente comparado con el 33,3% (n=115).

No se ha establecido la eficacia de brivaracetam en monoterapia.  
No se recomienda el uso de brivaracetam en monoterapia.

#### Tratamiento con levetiracetam

En dos estudios clínicos fase 3 aleatorizados controlados con placebo, se administró levetiracetam como medicamento antiepiléptico concomitante en alrededor del 20% de los pacientes. Aunque el número de sujetos es limitado, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma simultánea, lo que puede reflejar la competencia al sitio de unión SV2A. No se observaron problemas adicionales de seguridad o tolerabilidad.

En un tercer ensayo, un análisis pre-especificado demostró eficacia sobre placebo para 100 mg/día y 200 mg/día en pacientes con una exposición previa a levetiracetam. La menor eficacia observada en estos pacientes comparado con pacientes de inicio con levetiracetam fue probablemente debida al

mayor número de fármacos antiepilépticos anteriormente utilizados y una mayor frecuencia de las crisis basales.

#### *Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)*

Los tres estudios clínicos pivotaes, doble-ciego, controlados con placebo incluyeron 38 pacientes de edad avanzada, con edades entre 65 y 80 años. Aunque los datos son limitados, la eficacia fue comparable a los sujetos más jóvenes.

#### *Ensayos de extensión abiertos*

A lo largo de todos los ensayos, el 81,7% de los pacientes que completaron los ensayos aleatorizados fueron incluidos en los ensayos de extensión abiertos a largo plazo. Desde la entrada en los ensayos aleatorizados, el 5,3% de los sujetos expuestos a brivaracetam durante 6 meses (n=1500) estuvieron libres de crisis comparado con el 4,6% y el 3,7% de los sujetos expuestos durante 12 meses (n=1188) y durante 24 meses (n=847), respectivamente. Sin embargo, como una gran proporción de pacientes (26%) abandonó el estudio abierto por una falta de eficacia, pudo producirse un sesgo de selección, puesto que los sujetos que permanecieron en el estudio respondieron mejor que aquellos que terminaron prematuramente.

En los pacientes que fueron seguidos hasta un máximo de 8 años en los ensayos de extensión abiertos, el perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo.

#### Población pediátrica

En niños de 2 años de edad y más, las crisis de inicio parcial tienen una fisiopatología similar a las de adolescentes y adultos. La experiencia con medicamentos antiepilépticos indica que los resultados de los estudios de eficacia realizados en adultos se pueden extrapolar a los niños a partir de 2 años, siempre que haya establecidas adaptaciones de la dosis pediátrica y se haya demostrado su seguridad (ver las secciones 5.2 y 4.8). Las dosis de los pacientes de más de 2 años de edad se definieron mediante ajustes de la dosis basados en el peso que se han establecido para lograr concentraciones plasmáticas parecidas a las observadas en los adultos que toman dosis eficaces (ver la sección 5.2).

Un estudio de seguridad abierto, no controlado, a largo plazo incluyó a niños (de entre 1 mes de edad y menores de 16 años) que continuaron con el tratamiento tras finalizar el estudio de farmacocinética (ver la sección 5.2), niños que continuaron el tratamiento tras completar el estudio de seguridad i.v. (intravenosa) y niños que fueron incluidos directamente en el estudio de seguridad. Estos últimos recibieron una dosis de inicio de brivaracetam de 1 mg/kg/día que, según la respuesta y la tolerabilidad, se aumentó hasta 5 mg/kg/día duplicando la dosis a intervalos semanales. Ningún niño recibió una dosis superior a 200 mg/día. En los niños que pesaban 50 kg o más, la dosis de inicio de brivaracetam fue de 50 mg/día y, según la respuesta y la tolerabilidad, se aumentó hasta un máximo de 200 mg/día en incrementos semanales de 50 mg/día.

A partir de los estudios abiertos de seguridad y farmacocinética agrupados en tratamiento concomitante, 186 niños con crisis de inicio parcial en el rango de edad de 1 mes a < 16 años recibieron brivaracetam, de los cuales 149 fueron tratados durante  $\geq 3$  meses, 138 durante  $\geq 6$  meses, 123 durante  $\geq 12$  meses, 107 durante  $\geq 24$  meses y 90 durante  $\geq 36$  meses.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con brivaracetam en uno o más grupos de la población pediátrica en epilepsia con crisis de inicio parcial (ver la sección 4.2 para ver la información sobre el uso pediátrico).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Brivaracetam comprimidos recubiertos con película, solución oral y solución inyectable y para perfusión muestran la misma AUC, mientras que la concentración plasmática máxima es ligeramente superior tras la administración intravenosa. Brivaracetam muestra una farmacocinética lineal e

independiente del tiempo con baja variabilidad intra- e inter-sujeto, y presenta una absorción completa, muy baja unión a proteínas, excreción renal tras extensa biotransformación, y metabolitos farmacológicamente inactivos.

### Absorción

Brivaracetam se absorbe rápida y completamente tras su administración oral y la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente el 100%. El  $t_{\text{máx}}$  medio para comprimidos tomados sin alimentos es 1 hora (rango de  $t_{\text{máx}}$  es 0,25 a 3 h).

La administración conjunta con una comida rica en grasa disminuyó la velocidad de absorción ( $t_{\text{máx}}$  medio 3 h) y disminuyó la concentración plasmática máxima (37% inferior) de brivaracetam, mientras que el grado de absorción permaneció inalterado.

### Distribución

Brivaracetam se une débilmente ( $\leq 20\%$ ) a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 0,5 l/kg, un valor cercano al de todo el agua corporal.

Debido a su lipofilia (Log P) brivaracetam tiene una alta permeabilidad a través de las membranas celulares.

### Biotransformación

Brivaracetam se metaboliza principalmente por hidrólisis del grupo amida para formar el correspondiente ácido carboxílico (aproximadamente el 60% de la eliminación), y secundariamente por hidroxilación en la cadena lateral de propilo (aproximadamente el 30% de la eliminación). La hidrólisis del grupo amida que conduce a un metabolito ácido carboxílico (34% de la dosis en orina) está mediada por la amidasa hepática y extra-hepática. La hidroxilación de brivaracetam, *in vitro*, está mediada principalmente por el CYP2C19. Ambos metabolitos, son posteriormente metabolizados para formar un ácido hidroxilado común formado de forma predominante por la hidroxilación de la cadena lateral de propilo en el metabolito del ácido carboxílico (principalmente por CYP2C9). *In vivo*, en humanos que poseen mutaciones ineficaces del CYP2C19, la producción del metabolito hidroxilado está disminuida 10 veces mientras que brivaracetam en sí mismo está aumentado un 22% o un 42% en individuos con uno o los dos alelos mutados. Los tres metabolitos no son farmacológicamente activos.

### Eliminación

Brivaracetam se elimina principalmente por metabolismo y excreción en la orina. Más del 95% de la dosis, incluyendo los metabolitos, se excreta en la orina dentro de las 72 horas posteriores a la ingesta. Menos del 1% de la dosis se excreta en las heces y menos del 10% de brivaracetam se excreta inalterado en la orina. La semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) terminal es aproximadamente 9 horas. Se estimó que el aclaramiento plasmático total en pacientes fue de 3,6 L/h.

### Linealidad

La farmacocinética es proporcional a la dosis desde 10 hasta al menos 600 mg.

### Interacciones con medicamentos

Brivaracetam se elimina por múltiples vías incluyendo excreción renal, hidrólisis no mediada por CYP y oxidaciones mediadas por CYP. *In vitro*, brivaracetam no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) humana, ni de proteínas resistentes a múltiples fármacos (MRP) 1 y 2, ni probablemente del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y OATP1B3.

Ensayos *in vitro* mostraron que la disposición de brivaracetam no debe verse afectada significativamente por ningún inhibidor CYP (ej. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4).

*In vitro*, brivaracetam no fue un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, o de los transportadores P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, brivaracetam no indujo CYP1A2.

#### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

##### *Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)*

En un ensayo en sujetos de edad avanzada (65 a 79 años de edad; con aclaramiento de creatinina de 53 a 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que recibieron 400 mg/día de brivaracetam administrados en dos dosis, la semivida plasmática de brivaracetam fue 7,9 horas y 9,3 horas en los grupos de edad de 65 a 75 años y >75 años, respectivamente. El aclaramiento plasmático en el estado estacionario de brivaracetam fue similar (0,76 ml/min/kg) al de los sujetos varones jóvenes sanos (0,83 ml/min/kg) (ver la sección 4.2)

##### *Insuficiencia renal*

Un ensayo en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que no requerían diálisis) reveló que el área bajo la curva (AUC) plasmático de brivaracetam estuvo moderadamente aumentado (+21%) respecto al grupo control de voluntarios sanos, mientras que el área bajo la curva de los metabolitos ácido, hidroxilado e hidroxilado estuvo aumentado 3, 4 y 21 veces, respectivamente. El aclaramiento renal de estos metabolitos inactivos estuvo disminuido 10 veces. El metabolito hidroxilado no reveló ningún problema de seguridad en estudios preclínicos. No se ha estudiado brivaracetam en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver la sección 4.2).

##### *Insuficiencia hepática*

Un ensayo farmacocinético en sujetos con cirrosis hepática (clases A, B y C según Child-Pugh) mostró aumentos similares en la exposición a brivaracetam independientemente de la gravedad de la enfermedad (50%, 57% y 59%), respecto al grupo control de voluntarios sanos (ver la sección 4.2).

##### *Peso corporal*

Se ha estimado una disminución del 40% en la concentración plasmática del estado estacionario a lo largo del rango de peso corporal de 46 kg a 115 kg. Sin embargo, esto no se considera una diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de brivaracetam.

##### *Sexo*

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de brivaracetam según el sexo.

##### *Raza*

En un modelo farmacocinético de población en pacientes epilépticos, la farmacocinética de brivaracetam no se vio afectada significativamente por la raza (caucásica, asiática). El número de pacientes con otros orígenes étnicos fue limitado.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se estimó que la CE50 (concentración plasmática de brivaracetam correspondiente al 50% del efecto máximo) es 0,57 mg/l. Esta concentración plasmática está ligeramente por encima de la exposición media obtenida tras dosis de brivaracetam de 50 mg/día. Aumentando la dosis a 100 mg/día y alcanzando un meseta a 200 mg/día se obtiene una mayor reducción en la frecuencia de las crisis.

#### Población pediátrica

En un estudio farmacocinético con brivaracetam solución oral, con un periodo de evaluación de 3 semanas y un ajuste ascendente de la dosis semanal en 3 pasos, se evaluaron 99 sujetos de 1 mes a <16 años. Brivaracetam se administró a dosis semanales crecientes de 1 mg/kg/día, 2 mg/kg/día y 4 mg/kg/día, aproximadamente. Todas las dosis se ajustaron según el peso corporal y no superaron el máximo de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día. Al final del periodo de evaluación, los sujetos podían ser seleccionados para entrar en un estudio de seguimiento a largo plazo con su última dosis recibida (ver la sección 4.8). Las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis en todos los



grupos de edad. Los modelos de farmacocinética poblacional se realizaron a partir de los escasos datos de concentración plasmática recopilados en el estudio de FC de 3 semanas y el estudio de seguimiento a largo plazo en curso. Se incluyeron en el análisis 232 pacientes pediátricos con epilepsia, de 2 meses a 17 años de edad. El análisis indicó que las dosis de 5,0 (pesos corporales de 10 kg a 20 kg) y 4,0 mg/kg/día (pesos corporales de 20 kg a 50 kg) proporcionan la misma concentración plasmática media del estado estacionario que en adultos que reciben 200 mg/día. El aclaramiento plasmático estimado fue de 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h y 3,19 l/h en los niños que pesaban 10 kg, 20 kg, 30 kg y 50 kg respectivamente. En comparación, el aclaramiento plasmático se estimó en 3,58 l/h en pacientes adultos (70 kg de peso corporal). En la actualidad, no hay datos clínicos disponibles en neonatos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de farmacología de seguridad los efectos predominantes estuvieron relacionados con el SNC (principalmente depresión del SNC transitoria y disminución de la actividad locomotora espontánea), observados a dosis varias veces (más de 50) la dosis farmacológicamente activa de brivaracetam 2 mg/kg. No afectó al aprendizaje ni a la memoria.

Los hallazgos no observados en los ensayos clínicos, pero observados en los estudios toxicológicos de dosis repetidas en perros a exposiciones similares a la AUC plasmática clínica fueron efectos hepatotóxicos (principalmente porfiria). Sin embargo, los datos toxicológicos acumulados sobre brivaracetam y sobre un compuesto estructuralmente relacionado indican que los cambios en el hígado de perro se han desarrollado a través de mecanismos no relevantes para humanos. No se observaron cambios adversos en el hígado en ratas y monos tras la administración crónica de brivaracetam a 5 y 42 veces el AUC clínica. En monos, signos del SNC (postrado, pérdida de equilibrio, movimientos torpes) sucedieron a 64 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  clínica, siendo menos notables con el paso del tiempo.

Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutagénica o clastogénica. Los estudios de carcinogenicidad no indicaron ningún potencial oncogénico en ratas, mientras que el aumento de la incidencia de tumores hepatocelulares en ratones macho se consideraron resultado de un modo de acción no genotóxico ligado a la inducción de enzimas hepáticas como fenobarbital, el cual es un fenómeno conocido específico de roedores.

Brivaracetam no afectó a la fertilidad de machos ni hembras y no ha demostrado potencial teratogénico ni en ratas ni en conejos. Se observó embriotoxicidad en conejos a una dosis tóxica materna de brivaracetam con un nivel de exposición de 8 veces la exposición al AUC clínica de la dosis máxima recomendada. En ratas, brivaracetam mostró atravesar la placenta fácilmente y ser excretado en la leche de ratas en período de lactancia con concentraciones similares a los niveles plasmáticos maternos.

Brivaracetam no mostró ningún potencial dependiente en ratas.

#### Estudios en animales jóvenes

En ratas jóvenes, niveles de exposición a brivaracetam de 6 a 15 veces la exposición del AUC clínica a la dosis máxima recomendada indujeron efectos adversos de desarrollo (ej. mortalidad, signos clínicos, disminución del peso corporal y peso cerebral inferior). No se observaron efectos adversos sobre la función del SNC, en el examen neuropatológico y el examen histopatológico del cerebro. En perros jóvenes los cambios inducidos por brivaracetam a un nivel de exposición de 6 veces el AUC clínica fueron similares a los observados en animales adultos. No hubo efectos adversos sobre ninguna variable estándar de desarrollo o de maduración.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Acetato de sodio (trihidratado)  
Ácido acético glacial (para ajuste de pH)  
Cloruro de sodio  
Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años.

Tras la dilución, brivaracetam solución inyectable y para perfusión fue físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcló con los diluyentes listados en la sección 6.6 durante 24 horas y almacenado en bolsas de PVC o poliolefina a temperatura de hasta 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su dilución. En caso de no ser usado inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenaje previas al siguiente uso son responsabilidad del usuario.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del producto diluido, ver la sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de vidrio (tipo I) de 6 ml de capacidad nominal, con tapones de goma de bromobutilo siliconizados y sellados con una cápsula extraíble de aluminio/polipropileno. Cada vial de un sólo uso contiene un volumen extraíble de no menos de 5 ml de solución inyectable y para perfusión.

Cada caja contiene 10 viales.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Este medicamento es únicamente para un solo uso, la solución no utilizada se debe desechar. No utilizar el producto si se observan partículas o si cambia de color.

Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes:

Diluyentes:

- Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
- Solución inyectable de Glucosa 50 mg/ml (5%)
- Solución inyectable de Ringer lactato

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/022

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14/01/2016

Fecha de la última renovación: 9/10/2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviac 10 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de brivaracetam.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD



**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/001 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/002 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/003 100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/023 14 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN DEL ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviac 10 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/004 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (3 ENVASES DE 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA) (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg comprimidos  
brivaracetam

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Días de la semana: Lun., Mar., Mie., Jue., Vie., Sáb., Dom.

*(excluido para los envases de 14 x1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película)*

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de brivaracetam.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/005 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/006 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/007 100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/024 14 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN DEL ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/008 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (3 ENVASES DE 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA) (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviac 25 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 25 mg comprimidos  
brivaracetam

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Días de la semana: Lun., Mar., Mie., Jue., Vie., Sáb., Dom.

*(excluido para los envases de 14 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película)*

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de brivaracetam.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/009 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/010 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/011 100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/025 14 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN DEL ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviac 50 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/012 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (3 ENVASES DE 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA) (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 50 mg comprimidos  
brivaracetam

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Días de la semana: Lun., Mar., Mie., Jue., Vie., Sáb., Dom.

*(excluido para los envases de 14 x1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película)*

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Briviac 75 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de brivaracetam.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/013 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/014 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/015 100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/026 14 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN DEL ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/016 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (3 ENVASES DE 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA) (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 75 mg comprimidos  
brivaracetam

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Días de la semana: Lun., Mar., Mie., Jue., Vie., Sáb., Dom.

*(excluido para los envases de 14 x1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película)*

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de brivaracetam.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos con película)*

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/017 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/018 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/019 100 x 1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/15/1073/027 14 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN DEL ENVASE MÚLTIPLE(CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviac 100 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/020 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (3 ENVASES DE 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA) (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y lactosa anhidra.  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Eliminado de los cartonajes de 14 comprimidos recubiertos con película)*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 100 mg comprimidos  
brivaracetam

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Días de la semana: Lun., Mar., Mie., Jue., Vie., Sáb., Dom.

*(excluido para los envases de 14 x1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película)*

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA/FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg/ml solución oral  
brivaracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución oral contiene 10 mg de brivaracetam.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol líquido (E420), propilenglicol (E1520) y parahidroxibenzoato de metilo (E218).  
Para mayor información consultar el prospecto. *(Solo en la caja exterior).*

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

300 ml  
La caja incluye dos jeringas orales (5 ml y 10 ml) con 2 adaptadores. Compruebe con su médico cuál debe utilizar.  
Jeringas de 10 ml y 5 ml *(como símbolos coloreados - solo en la caja exterior)*

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Después de la primera apertura del frasco, utilizar antes de 8 meses.  
Fecha de apertura *(Solo en la caja exterior)*

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Bélgica *(nombre y dirección solo en la caja exterior, logo en la caja y la etiqueta)*

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/021

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

*briviact 10 mg/ml (Solo en la caja exterior)*

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

*Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. (Solo en la caja exterior)*

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

*(Solo en la caja exterior)*

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Briviact 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión  
brivaracetam

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 10 mg de brivaracetam.  
Un vial de 5 ml contiene 50 mg de brivaracetam.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene acetato sódico (trihidrato), ácido acético glacial, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables.  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 mg/5 ml  
10 viales de solución inyectable y para perfusión

#### **5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía intravenosa

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1073/022

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Aceptada la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN CADA UNIDAD**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Briviact 10 mg/ml inyectable/ perfusión  
brivaracetam  
Vía IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O UNIDADES**

50 mg/5 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el paciente

**Briviact 10 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Briviact 25 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Briviact 50 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Briviact 75 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Briviact 100 mg comprimidos recubiertos con película**  
brivaracetam

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver la sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Briviact y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Briviact
3. Cómo tomar Briviact
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Briviact
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Briviact y para qué se utiliza

##### Qué es Briviact

Briviact contiene el principio activo brivaracetam. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados “antiepilépticos”. Estos medicamentos se usan para el tratamiento de la epilepsia.

##### Para qué se utiliza Briviact

- Briviact se utiliza en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años.
- Se utiliza para el tratamiento de un tipo de epilepsia que cursa con crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Las crisis parciales son crisis que comienzan afectando sólo a un lado del cerebro. Estas crisis parciales pueden extenderse a áreas mayores de ambos lados del cerebro – esto se llama “generalización secundaria”.
- Su médico le ha recetado este medicamento para reducir el número de crisis.
- Briviact se utiliza junto con otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Briviact

##### **No tome Briviact**

- si es alérgico a brivaracetam, a otros compuestos químicos similares como levetiracetam o piracetam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Briviact.
- si ha tenido alguna vez una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar Briviact.  
Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, asociadas con el tratamiento con Briviact. No tome Briviact y acuda a su médico

inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Briviact:

- Si ha tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Un pequeño número de personas en tratamiento con medicamentos antiepilépticos como Briviact han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquiera de estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.
- Si tiene problemas hepáticos: puede que su médico necesite ajustar su dosis.

### **Niños**

No se recomienda el uso de Briviact en niños menores de 2 años.

### **Toma de Briviact con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, porque necesitará ajustar su dosis de Briviact:

- Rifampicina, un medicamento usado para tratar infecciones bacterianas.
- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión y la ansiedad, así como otras afecciones.

### **Toma de Briviact con alcohol**

- No se recomienda el uso de este medicamento con alcohol.
- Si toma alcohol mientras toma Briviact los efectos negativos del alcohol pueden aumentar.

### **Embarazo y lactancia**

Las mujeres en edad fértil deben comentar el uso de anticonceptivos con el médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar Briviact si está embarazada, ya que se desconocen los efectos de Briviact en el embarazo y en el feto.

No se recomienda amamantar a su bebé mientras está tomando Briviact, ya que Briviact se excreta en la leche materna.

No interrumpa el tratamiento sin consultar primero a su médico. Interrumpir el tratamiento podría aumentar el número de sus crisis y dañar a su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

- Puede sentirse somnoliento, mareado o cansado mientras toma Briviact.
- Estos efectos son más comunes al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis.
- No conduzca, monte en bicicleta o utilice cualquier herramienta o maquinaria hasta que compruebe como le afecta este medicamento.

### **Briviact contiene lactosa y sodio**

Briviact comprimidos recubiertos con película contiene:

- lactosa (un tipo de azúcar) - Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- sodio – Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### 3. **Cómo tomar Briviact**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Otras formas de este medicamento pueden ser más adecuadas para algunos pacientes, p. ej., los niños (si no se pueden tragar los comprimidos enteros, por ejemplo). Consulte a su médico o farmacéutico.

Usted tomará Briviact junto con otros medicamentos para tratar la epilepsia.

#### **Dosis**

Su médico calculará la dosis diaria correcta para usted. Tome la dosis diaria dividida en dos dosis iguales, aproximadamente con 12 horas de diferencia.

#### Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos

- La dosis recomendada va desde 25 mg a 100 mg dos veces al día. Posteriormente su médico puede decidir ajustar su dosis a fin de encontrar la mejor dosis para usted.

#### Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg

- La dosis recomendada va desde 0,5 mg a 2 mg por cada kg de peso corporal, dos veces al día. Posteriormente su médico puede decidir ajustar la dosis a fin de encontrar la mejor dosis para usted.

#### Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg

La dosis recomendada va de 0,5 mg a 2,5 mg por cada kg de peso corporal, dos veces al día. Posteriormente el médico de su hijo puede decidir ajustar su dosis a fin de encontrar la mejor dosis para su hijo.

#### Pacientes con problemas hepáticos

Si tiene problemas de hígado:

- Como adolescente o niño que pese 50 kg o más, o como adulto, la dosis máxima que tomará es de 75 mg dos veces al día.
- Como adolescente o niño que pese de 20 kg a menos de 50 kg, la dosis máxima que tomará es de 1,5 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día.

Como niño que pese de 10 kg a menos de 20 kg, la dosis máxima que tomará su hijo es de 2 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día.

#### **Como tomar los comprimidos de Briviact**

- Trague el comprimido entero con líquido.
- El medicamento puede tomarse con o sin comida.

#### **Duración del tratamiento de Briviact**

Briviact es un tratamiento de larga duración – continúe tomando Briviact hasta que su médico le indique que deje de tomarlo.

#### **Si toma más Briviact del que debe**

Si toma más Briviact del que debe, consulte a su médico. Se puede sentir mareado y somnoliento. También puede presentar alguno de los siguientes síntomas: sensación de malestar, sensación de “dar vueltas”, problemas para mantener el equilibrio, ansiedad, sensación de mucho cansancio, irritabilidad, agresividad, dificultad para dormir, depresión, pensamientos o intentos de hacerse daño o suicidarse.

#### **Si olvidó tomar Briviact**

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Tome su siguiente dosis a la hora a la que normalmente la tomaría.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Si no está seguro de lo que hacer, consulte con su médico o farmacéutico.

### **Si interrumpe el tratamiento con Briviact**

- No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico le indique que lo haga. Esto es porque la interrupción del tratamiento podría aumentar el número de crisis que usted tiene.
- Si su médico decide interrumpir su tratamiento, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Briviact. Esto ayudará a evitar la reaparición de sus crisis o que empeoren.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- sensación de sueño o mareo.

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- gripe
- sentirse muy cansado (fatiga)
- convulsión, sensación de rotación (vértigo)
- sensación de náuseas y vómitos, estreñimiento
- depresión, ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), irritabilidad
- infecciones de nariz y garganta (tales como “resfriado común”), tos
- disminución del apetito

**Poco frecuentes:** Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- reacciones alérgicas
- pensamientos anómalos y/o pérdida de contacto con la realidad (trastorno psicótico), agresividad, nerviosismo (agitación)
- pensamientos o intentos de hacerse daño o suicidarse: informe a su médico de inmediato
- una disminución de los glóbulos blancos (llamada ‘neutropenia’) – que aparece en los análisis de sangre

**Frecuencia no conocida:** no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson)

### **Otros efectos adversos en niños**

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- inquietud e hiperactividad (hiperactividad psicomotora)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Briviact**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartonaje después de CAD y el blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Briviact

- El principio activo es brivaracetam.
- Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg de brivaracetam.

Los demás componentes son:

#### Núcleo

Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, betadex, lactosa anhidra, estearato magnésico.

#### Cubierta del comprimido

- Comprimidos recubiertos con película de 10 mg: alcohol (poli)vinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol (3350), talco.
- Comprimidos recubiertos con película de 25 mg: alcohol (poli)vinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol (3350), talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172).
- Comprimidos recubiertos con película de 50 mg: alcohol (poli)vinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol (3350), talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).
- Comprimidos recubiertos con película de 75 mg: alcohol (poli)vinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol (3350), talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).
- Comprimidos recubiertos con película de 100 mg: alcohol (poli)vinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol (3350), talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Briviact 10 mg son comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, redondos, de 6,5 mm de diámetro y grabados en una cara con “u 10”.

Briviact 25 mg son comprimidos recubiertos con película, de color gris, ovalados, de 8,9 mm x 5,0 mm y grabados en una cara con “u 25”.

Briviact 50 mg son comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, ovalados, de 11,7 mm x 6,6 mm y grabados en una cara con “u 50”.

Briviact 75 mg son comprimidos recubiertos con película, de color morado, ovalado, de 13,0 mm x 7,3 mm y grabados en una cara con “u 75”.

Briviact 100 mg son comprimidos recubiertos con película, de color gris verdoso, ovalado, de 14,5 mm x 8,1 mm y grabados en una cara con “u 100”.

Briviact comprimidos están acondicionados en blísters incluidos en cajas de cartón que contienen o bien 14, 56, 14 x 1 o 100 x 1 comprimidos recubiertos con película o en envases múltiples que contienen 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película.

Todos los envases están disponibles en blísters PVC/PCTFE - Aluminio.

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Latvija**

UCB Pharma OÖy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>



## Prospecto: información para el paciente

### Briviact 10 mg/ml solución oral brivaracetam

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver la sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Briviact y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Briviact
3. Cómo tomar Briviact
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Briviact
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Briviact y para qué se utiliza

##### Qué es Briviact

Briviact contiene el principio activo brivaracetam. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados “antiepilépticos”. Estos medicamentos se usan para el tratamiento de la epilepsia.

##### Para qué se utiliza Briviact

- Briviact se utiliza en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.
- Se utiliza para el tratamiento de un tipo de epilepsia que cursa con crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Las crisis parciales son crisis que comienzan afectando sólo a un lado del cerebro. Estas crisis parciales pueden extenderse a áreas mayores de ambos lados del cerebro – esto se llama “generalización secundaria”.
- Su médico le ha recetado este medicamento para reducir el número de crisis.
- Briviact se utiliza junto con otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Briviact

##### **No tome Briviact**

- si es alérgico a brivaracetam, a otros compuestos químicos similares como levetiracetam o piracetam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Briviact.
- si ha tenido alguna vez una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar Briviact.  
Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, asociadas con el tratamiento con Briviact. No tome Briviact y acuda a su médico inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4.

#### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Briviact:

- Si ha tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Un pequeño número de personas en tratamiento con medicamentos antiepilépticos como Briviact han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquiera de estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.
- Si tiene problemas hepáticos puede que su médico necesite ajustar su dosis.

### **Niños**

No se recomienda el uso de Briviact en niños menores de 2 años de edad.

### **Toma de Briviact con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, porque necesitará ajustar su dosis de Briviact:

- Rifampicina, un medicamento usado para tratar infecciones bacterianas.
- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*) un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión y la ansiedad, así como otras afecciones.

### **Toma de Briviact con alcohol**

- No se recomienda el uso de este medicamento con alcohol.
- Si toma alcohol mientras toma Briviact los efectos negativos del alcohol pueden aumentar.

### **Embarazo y lactancia**

Las mujeres en edad fértil deben comentar el uso de anticonceptivos con el médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar Briviact si está embarazada, ya que se desconocen los efectos de Briviact en el embarazo y en el feto.

No se recomienda amamantar a su bebé mientras está tomando Briviact, ya que Briviact se excreta en la leche materna.

No interrumpa el tratamiento sin consultar primero a su médico. Interrumpir el tratamiento podría aumentar el número de sus crisis y dañar a su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

- Puede sentirse somnoliento, mareado o cansado mientras toma Briviact.
- Estos efectos son más comunes al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis.
- No conduzca, monte en bicicleta o utilice cualquier herramienta o maquinaria hasta que compruebe como le afecta este medicamento.

### **Briviact solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo, sodio, sorbitol y propilenglicol**

- Parahidroxibenzoato de metilo (E218): puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Sodio: este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mililitro; esto es, esencialmente “exento de sodio”.
- Sorbitol (E420) (un tipo de azúcar): este medicamento contiene 168 mg de sorbitol en cada ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de tomar este medicamento.
- Propilenglicol (E1520): este medicamento contiene un máximo de 5,5 mg de propilenglicol en cada mililitro.

### 3. Cómo tomar Briviact

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Usted tomará Briviact junto con otros medicamentos para tratar la epilepsia.

#### Dosis

Su médico calculará la dosis diaria correcta para usted. Tome la dosis diaria en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la tarde, aproximadamente con 12 horas de diferencia.

#### Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos

- La dosis recomendada está entre 25 mg y 100 mg dos veces al día. Puede que luego su médico decida ajustársela a fin de encontrar la mejor dosis para usted.

En la siguiente tabla solo se muestran ejemplos de dosis a tomar y qué jeringa usar. Su médico determinará la dosis adecuada para usted y qué jeringa utilizar, en función de su peso.

#### **Dosis en ml que debe tomarse dos veces al día y qué jeringa usar: para adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos:**

Peso	Dosis en ml (que corresponde a 25 mg)	Dosis en ml (que corresponde a 50 mg)	Dosis en ml (que corresponde a 75 mg)	Dosis en ml (que corresponde a 100 mg)
50 kg o más	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
Utilizar la jeringa de 5 ml (marcas de graduación azules)		Utilizar la jeringa de 10 ml (marcas de graduación negras)		

#### Adolescentes y niños que pesen de 20 kg a menos de 50 kg

- La dosis recomendada está entre 0,5 mg y 2 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día. Puede que luego su médico decida ajustársela a fin de encontrar la mejor dosis para usted.

En la siguiente tabla solo se muestran ejemplos de dosis a tomar y qué jeringa usar. Su médico determinará la dosis adecuada para usted y qué jeringa utilizar, en función de su peso.

#### **Dosis en ml que debe tomarse dos veces al día y qué jeringa usar: para adolescentes y niños que pesen de 20 kg a menos de 50 kg:**

Peso	Dosis en ml (que corresponde a 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Dosis en ml (que corresponde a 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Dosis en ml (que corresponde a 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Dosis en ml (que corresponde a 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)
20 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml
25 kg	1,25 ml	2,5 ml	3,75 ml	5 ml
30 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml*
35 kg	1,75 ml	3,5 ml	5,25 ml*	7 ml*
40 kg	2 ml	4 ml	6 ml*	8 ml*
45 kg	2,25 ml	4,5 ml	6,75 ml*	9 ml*
Utilizar la jeringa de 5 ml (marcas de graduación azules)			Para volúmenes entre 0,5 ml y 5 ml, utilizar la jeringa oral de 5 ml (marcas de graduación azules)  * Para volúmenes superiores a 5 ml y hasta 10 ml, utilizar la jeringa oral de	

	<b>10 ml (marcas de graduación negras)</b>
--	--

#### Niños que pesen de 10 kg a menos de 20 kg

- La dosis recomendada es de 0,5 mg a 2,5 mg por cada kg de peso corporal, dos veces al día. El médico de su hijo puede decidir ajustar su dosis a fin de encontrar la mejor dosis para su hijo.

En la siguiente tabla solo se muestran ejemplos de dosis a tomar y qué jeringa usar. Su médico determinará la dosis adecuada para usted y qué jeringa utilizar, en función de su peso.

#### **Dosis en ml que debe tomarse dos veces al día y qué jeringa usar para niños que pesen de 10 kg a menos de 20 kg:**

<b>Peso</b>	<b>Dosis en ml (que corresponde a 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)</b>	<b>Dosis en ml (que corresponde a 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)</b>	<b>Dosis en ml (que corresponde a 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)</b>	<b>Dosis en ml (que corresponde a 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)</b>	<b>Dosis en ml (que corresponde a 2,5 mg/kg = 0,25 ml/kg)</b>
10 kg	0,5 ml	1,25 ml	1,5 ml	2 ml	2,5 ml
12 kg	0,6 ml	1,5 ml	1,8 ml	2,4 ml	3,0 ml
14 kg	0,7 ml	1,75 ml	2,1 ml	2,8 ml	3,5 ml
15 kg	0,75 ml	1,9 ml	2,25 ml	3 ml	3,75 ml
<b>Utilizar la jeringa de 5 ml (marcas de graduación azules)</b>					

#### Pacientes con problemas hepáticos

Si tiene problemas de hígado:

- Como adolescente o niño que pese 50 kg o más, o como adulto, la dosis máxima que tomará es de 75 mg dos veces al día.
- Como adolescente o niño que pese de 20 kg a menos de 50 kg, la dosis máxima que tomará es de 1,5 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día.

Como niño que pese entre 10 kg y menos de 20 kg, la dosis máxima que tomará su hijo es de 2 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día.

#### **Como tomar Briviact solución oral**

- Puede tomar Briviact solución oral solo o diluido en agua o zumo inmediatamente antes de tragar.
- El medicamento puede tomarse con o sin comida.

#### **Instrucciones para el uso por pacientes o cuidadores:**

La caja incluye dos jeringas orales. Compruebe con su médico cuál debe utilizar.

- Para un volumen entre 0,5 ml y 5 ml, debe utilizar la jeringa oral de 5 ml (marcas de graduación azules) que se suministra en la caja para garantizar una dosificación precisa.
- Para volúmenes superiores a 5 ml y hasta 10 ml, debe utilizar la jeringa oral de 10 ml (marcas de graduación negras) que se suministra en la caja para garantizar una dosificación precisa

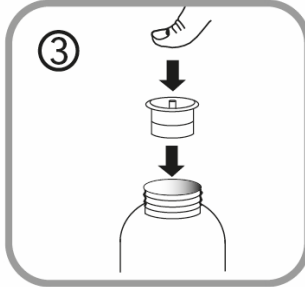
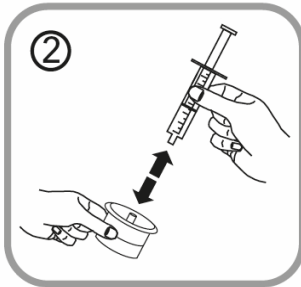
<b>Jeringa oral de 5 ml</b>	<b>Jeringa oral de 10 ml</b>
La jeringa oral de 5 ml dispone de 2 marcas de graduación azules superpuestas: a intervalos de 0,25 ml y 0,1 ml.	La jeringa oral de 10 ml dispone de marcas de graduación negras a intervalos de 0,25 ml.

- Abrir el frasco: apriete el tapón y desenrosquelo en sentido contrario a las agujas del reloj (figura 1).



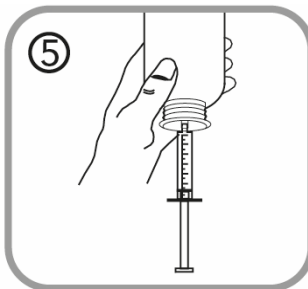
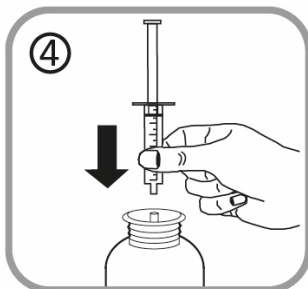
Siga estos pasos la primera vez que tome Briviact:

- Separe el adaptador de la jeringa oral (figura 2).
- Inserte el adaptador en el cuello del frasco (figura 3). Asegúrese que esté bien fijo. No necesita quitar el adaptador después de usarlo.

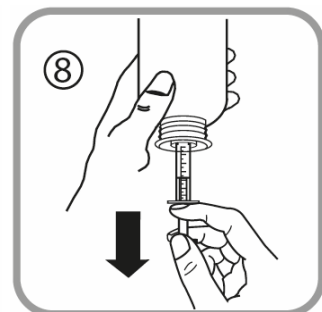
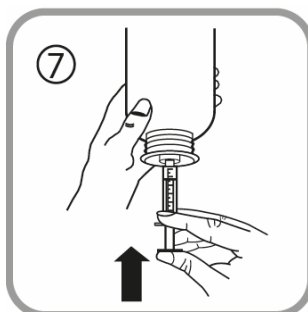
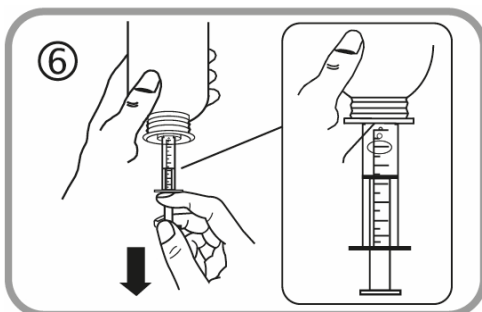


Siga estos pasos cada vez que tome Briviact:

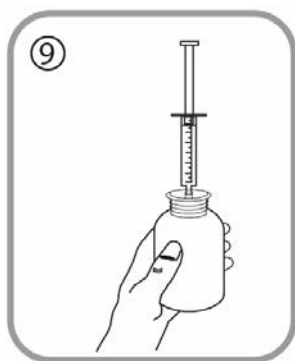
- Coloque la jeringa oral en la abertura del adaptador (figura 4).
- Ponga el frasco boca abajo (figura 5).



- Sostenga el frasco boca abajo con una mano y use la otra para llenar la jeringa oral.
- Baje el émbolo para llenar la jeringa oral con una pequeña cantidad de solución (figura 6).
- Después, suba el émbolo para eliminar las posibles burbujas (figura 7).
- Baje el émbolo hasta la marca de la dosis en mililitros (ml) en la jeringa oral prescrita por su médico (figura 8). Es posible que el émbolo vuelva a subir por el cilindro en la primera dosis. Por lo tanto, asegúrese de que este se mantiene en su posición hasta que la jeringa oral se desconecte del frasco.

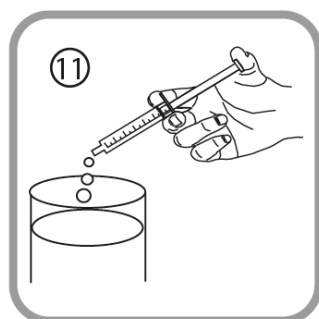


- Ponga el frasco boca arriba (figura 9).
- Saque la jeringa oral del adaptador (figura 10).

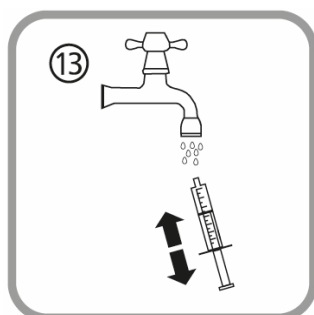


Puede escoger entre dos maneras de tomar el medicamento:

- vacíe el contenido de la jeringa en agua (o zumo) empujando el émbolo hasta el fondo de la jeringa oral (figura 11) – entonces tendrá que beberse todo el agua (añada solo lo suficiente para que sea fácil de beber) o
- beba la solución directamente de la jeringa oral sin agua – beba todo el contenido de la jeringa (figura 12).



- Cierre el frasco con el tapón de rosca de plástico (no es necesario quitar el adaptador).
- Para limpiar la jeringa oral, enjuáguela sólo con agua fría, moviendo el émbolo varias veces hacia arriba y hacia abajo para recoger y expulsar el agua, sin separar los dos componentes de la jeringa (figura 13).



- Guarde el frasco, la jeringa oral y el prospecto en la caja.

### **Duración del tratamiento de Briviact**

Briviact es un tratamiento de larga duración – continúe tomando Briviact hasta que su médico le indique que deje de tomarlo.

### **Si toma más Briviact del que debe**

Si toma más Briviact del que debe, consulte a su médico. Se puede sentir mareado y somnoliento. También puede presentar alguno de los siguientes síntomas: sensación de malestar, sensación de “dar vueltas”, problemas para mantener el equilibrio, ansiedad, sensación de mucho cansancio, irritabilidad, agresividad, dificultad para dormir, depresión, pensamientos o intentos de hacerse daño o suicidarse.

### **Si olvidó tomar Briviact**

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Tome su siguiente dosis a la hora a la que normalmente la tomaría.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Si no está seguro de lo que hacer, consulte con su médico o farmacéutico.

### **Si interrumpe el tratamiento con Briviact**

- No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico le indique que lo haga. Esto es porque la interrupción del tratamiento podría aumentar el número de crisis que usted tiene.
- Si su médico decide interrumpir su tratamiento, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Briviact. Esto ayudará a evitar la reaparición de sus crisis o que empeoren.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- sensación de sueño o mareo.

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- gripe
- sentirse muy cansado (fatiga)
- convulsión, sensación de rotación (vértigo)
- sensación de náuseas y vómitos, estreñimiento
- depresión, ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), irritabilidad
- infecciones de nariz y garganta (tales como “resfriado común”), tos
- disminución del apetito

**Poco frecuentes:** Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- reacciones alérgicas
- pensamientos anómalos y/o pérdida de contacto con la realidad (trastorno psicótico), agresividad, nerviosismo (agitación)
- pensamientos o intentos de hacerse daño o suicidarse: informe a su médico de inmediato
- una disminución de los glóbulos blancos (llamada ‘neutropenia’) – que aparece en los análisis de sangre

**Frecuencia no conocida:** no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson)

### **Otros efectos adversos en niños**

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- inquietud e hiperactividad (hiperactividad psicomotora)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Briviact

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- Después de la primera apertura del frasco, utilizar antes de 8 meses.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Briviact

- El principio activo es brivaracetam.
- Cada mililitro (ml) contiene 10 miligramos (mg) de brivaracetam.

Los demás componentes son: citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, parahidroxibenzoato de metilo (E218), carmelosa sódica, sucralosa, sorbitol líquido (E420), glicerol (E422), aroma de frambuesa (propilenglicol (E1520) 90 % - 98 %), agua purificada.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Briviact 10 mg/ml solución oral es un líquido ligeramente viscoso, transparente, de incoloro a amarillento.

El frasco de vidrio de 300 ml de Briviact se acondiciona en una caja de cartón acompañado de una jeringa oral de polipropileno/polietileno de 10 ml (marcas de graduación negras), de una jeringa oral de polipropileno/polietileno de 5 ml (marcas de graduación azules) y de adaptadores de polietileno para las jeringas.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

## Prospecto: información para el paciente

### Briviact 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión brivaracetam

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver la sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Briviact y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Briviact
3. Cómo usar Briviact
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Briviact
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Briviact y para qué se utiliza

##### Qué es Briviact

Briviact contiene el principio activo brivaracetam. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados “antiepilépticos”. Estos medicamentos se usan para el tratamiento de la epilepsia.

##### Para qué se utiliza Briviact

- Briviact se utiliza en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.
- Se utiliza para el tratamiento de un tipo de epilepsia que cursa con crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Las crisis parciales son crisis que comienzan afectando sólo a un lado del cerebro. Estas crisis parciales pueden extenderse a áreas mayores de ambos lados del cerebro – esto se llama “generalización secundaria”.
- Su médico le ha recetado este medicamento para reducir el número de crisis.
- Briviact se utiliza junto con otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Briviact

##### No use Briviact

- si es alérgico a brivaracetam, a otros compuestos químicos similares como levetiracetam o piracetam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Briviact.
- si ha tenido alguna vez una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar Briviact.  
Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, asociadas con el tratamiento con Briviact. No tome Briviact y acuda a su médico inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Briviact:

- Si ha tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Un pequeño número de personas en tratamiento con medicamentos antiepilépticos como Briviact han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquiera de estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.
- Si tiene problemas hepáticos puede que su médico necesite ajustar su dosis.

### **Niños**

No administre Briviact a niños menores de 2 años de edad.

### **Uso de Briviact con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, porque necesitará ajustar su dosis de Briviact:

:

- Rifampicina, un medicamento usado para tratar infecciones bacterianas.
- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión y la ansiedad, así como otras afecciones.

### **Uso de Briviact con alcohol**

No se recomienda el uso de este medicamento con alcohol.

- Si toma alcohol mientras toma Briviact los efectos negativos del alcohol pueden aumentar.

### **Embarazo y lactancia**

Las mujeres en edad fértil deben comentar el uso de anticonceptivos con el médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda usar Briviact si está embarazada o en periodo de lactancia, ya que se desconocen los efectos de Briviact en el embarazo y en el feto.

No se recomienda amamantar a su bebé mientras está tomando Briviact, ya que Briviact se excreta en la leche materna.

No interrumpa el tratamiento sin consultar primero a su médico. Interrumpir el tratamiento podría aumentar el número de sus crisis y dañar al bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

- Usted puede sentirse somnoliento, mareado o cansado mientras usa Briviact.
- Estos efectos son más comunes al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis.
- No conduzca, monte en bicicleta o utilice cualquier herramienta o maquinaria hasta que compruebe como le afecta este medicamento.

### **Briviact contiene sodio**

Este medicamento contiene 19,1 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo usar Briviact**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Usted usará Briviact junto con otros medicamentos para tratar la epilepsia.

- Cuando comience a usar este medicamento, tomará Briviact por vía oral (como comprimidos o solución oral) o se le administrará como una inyección o perfusión.
- Briviact solución inyectable y para perfusión se utiliza durante un corto período de tiempo mientras que no pueda tomar Briviact vía oral.
- Se puede pasar de Briviact vía oral a la solución inyectable y para perfusión, y viceversa.

## **Dosis**

Su médico calculará la dosis diaria correcta para usted. Tome la dosis diaria en dos dosis iguales, con un intervalo de aproximadamente 12 horas.

### Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos

- La dosis recomendada está entre 25 mg y 100 mg dos veces al día. Puede que luego su médico decida ajustársela a fin de encontrar la mejor dosis para usted.

### Adolescentes y niños que pesen de 20 kg a menos de 50 kg

- La dosis recomendada está entre 0,5 mg y 2 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día. Puede que luego su médico decida ajustársela a fin de encontrar la mejor dosis para usted.
- Las dosis que se dan en la tabla siguiente son solo ejemplos. Su médico calculará la dosis correcta para usted en función de su peso.

### Niños que pesen de 10 kg a menos de 20 kg

- El médico de su hijo puede recetarle la inyección solo durante unos días si su hijo no puede tomar el medicamento por vía oral.
- La dosis recomendada es de 0,5 mg a 2,5 mg por cada kg de peso corporal, dos veces al día. El médico de su hijo puede decidir entonces ajustar su dosis a fin de encontrar la mejor dosis para su hijo.

### Pacientes con problemas hepáticos

Si tiene problemas de hígado:

- Como adolescente o niño que pese 50 kg o más, o como adulto, la dosis máxima que tomará es de 75 mg dos veces al día.
- Como adolescente o niño que pese de 20 kg a menos de 50 kg, la dosis máxima que tomará es de 1,5 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día.
- Como niño que pese entre 10 kg y menos de 20 kg, la dosis máxima que tomará su hijo es de 2 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día.

### Como usar Briviact

Briviact se administra por un médico o una enfermera como una inyección o perfusión intravenosa. Este medicamento se inyecta lentamente en su vena o se administra como una perfusión (goteo) durante 15 minutos.

### Duración del tratamiento de Briviact

- Su médico decidirá durante cuantos días le deben administrar las inyecciones o la perfusión.
- Para tratamientos de larga duración con Briviact, su médico le pedirá que tome Briviact comprimidos o solución oral.

### **Si usa más Briviact del que debe**

Si piensa que se le ha administrado demasiado Briviact, consulte inmediatamente a su médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con Briviact**

- No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico le indique que lo haga. Esto es porque la interrupción del tratamiento podría aumentar el número de crisis que usted tiene.
- Si su médico decide interrumpir su tratamiento, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Briviact. Esto ayudará a evitar la reaparición de sus crisis o que empeoren.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- sensación de sueño o mareo

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- gripe
- sentirse muy cansado (fatiga)
- convulsión, sensación de rotación (vértigo)
- sensación de náuseas y vómitos, estreñimiento
- dolor o molestias en el lugar de la inyección
- depresión, ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), irritabilidad
- infecciones de nariz y garganta (tales como “resfriado común”), tos
- disminución del apetito

**Poco frecuentes:** Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- reacciones alérgicas
- pensamientos anómalos y/o pérdida de contacto con la realidad (trastorno psicótico), agresividad, nerviosismo (agitación)
- pensamientos o intentos de hacerse daño o suicidarse: informe a su médico de inmediato
- una disminución de los glóbulos blancos (llamada “neutropenia”) – que aparece en los análisis de sangre

**Frecuencia no conocida:** no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson)

#### Otros efectos adversos en niños

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- inquietud e hiperactividad (hiperactividad psicomotora)

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de Briviact

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón después de CAD y el vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Briviact puede diluirse antes de ser inyectado por su médico o enfermera. En tales casos, se debe usar inmediatamente después de la dilución.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- Cada vial de Briviact solución inyectable y para perfusión debe usarse solo una vez (de un solo uso). La solución no utilizada debe desecharse.
- Solo debe usarse la solución transparente, libre de partículas y sin decoloración.

- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Briviact

El principio activo es brivaracetam.

- Cada ml contiene 10 mg de brivaracetam.
- Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de brivaracetam.

Los demás componentes son: acetato sódico (trihidrato), ácido acético glacial, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Briviact 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión es una solución transparente, incolora y estéril. Briviact 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión, vial de 5 ml se acondiciona en una caja de cartón con 10 viales.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

#### Österreich

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

Briviact solución inyectable y para perfusión puede administrarse como inyección en bolo o como perfusión:

- Bolo intravenoso: puede administrarse directamente sin dilución
- Perfusión intravenosa: puede administrarse durante 15 minutos en un diluyente compatible

Briviact puede diluirse con las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), solución para inyección de glucosa 50 mg/ml (5 %) o solución de Ringer lactato.

Cada vial de Briviact solución inyectable y para perfusión debe usarse solo una vez (de un solo uso). La solución no utilizada debe desecharse (ver la sección 3).

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**



## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para brivaracetam, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre el síndrome de Stevens-Johnson a partir de informes espontáneos, incluidos 4 casos con relación temporal estrecha y retirada positiva del medicamento (*dechallenge*), y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre el brivaracetam y el síndrome de Stevens-Johnson es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto que contiene brivaracetam debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para brivaracetam, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) brivaracetam no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.