

 25. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Brivaracetam "Sandoz", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33818

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brivaracetam "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Brivaracetam "Sandoz"10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg brivaracetam.

Brivaracetam "Sandoz"25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg brivaracetam.

Brivaracetam "Sandoz"50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg brivaracetam.

Brivaracetam "Sandoz"75 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg brivaracetam.

Brivaracetam "Sandoz"100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg brivaracetam.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

*Brivaracetam "Sandoz"**10 mg filmovertrukne tabletter*

Hver filmovertrukken tablet indeholder 31,54 mg lactose (som monohydrat).

*Brivaracetam "Sandoz"**25 mg filmovertrukne tabletter*

Hver filmovertrukken tablet indeholder 78,85 mg lactose (som monohydrat).

*Brivaracetam "Sandoz"**50 mg filmovertrukne tabletter*

Hver filmovertrukken tablet indeholder 157,70 mg lactose (som monohydrat).

*Brivaracetam "Sandoz"**75 mg filmovertrukne tabletter*

Hver filmovertrukken tablet indeholder 236,55 mg lactose (som monohydrat).

*Brivaracetam "Sandoz"**100 mg filmovertrukne tabletter*

Hver filmovertrukken tablet indeholder 315,40 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Brivaracetam "Sandoz"10 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til gråhvid (med en diameter på 6,6 mm ± 0.2 mm), rund, bikonveks, filmovertrukken tablet, præget med "10" på den ene side og en delekærv på den anden.

Tabletten kan deles i lige store doser.

Brivaracetam "Sandoz"25 mg filmovertrukne tabletter

Grå, aflang (som måler 10,4 mm×5,6 mm ± 0.2 mm) bikonveks, filmovertrukken tablet, præget med "25" på den ene side.

Brivaracetam "Sandoz"50 mg filmovertrukne tabletter

Gul, aflang (som måler 14,3 mm×5,6 mm ± 0,2 mm) bikonveks, filmovertrukken tablet, præget med "50" på den ene side.

Brivaracetam "Sandoz"75 mg filmovertrukne tabletter

Lilla, aflang (som måler 16,7 mm×7,9 mm ± 0,2 mm) bikonveks filmovertrukken tablet, præget med "75" på den ene side.

Brivaracetam "Sandoz"100 mg filmovertrukne tabletter

Grøn, aflang (som måler 17,1 mm×7,1 mm ± 0.2 mm) bikonveks filmovertrukken tablet, der præget med "100" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Brivaracetam "Sandoz" er indiceret som tillægsbehandling til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Lægen skal ordinere den mest hensigtsmæssige formulering og styrke baseret på vægt og dosis.

Følgende tabel sammenfatter den anbefalede dosering for voksne, unge og børn fra 2 år. Dosis skal administreres i to lige store opdelte doser, med ca. 12 timers mellemrum.

| **Anbefalet initialdosis** | **Anbefalet vedligeholdelsesdosis** | **Terapeutisk dosisområde\*** |
| --- | --- | --- |
| **Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne** |
| 50 mg/dag (eller 100 mg/dag)\*\*  | 100 mg/dag  | 50-200 mg/dag |
| **Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg** |
| 1 mg/kg/dag (op til 2 mg/kg/dag)\*\* | 2 mg/kg/dag | 1-4 mg/kg/dag |
| **Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg** |
| 1 mg/kg/dag (op til 2.5 mg/kg/dag)\*\* | 2,5 mg/kg/dag | 1-5 mg/kg/dag |

\* Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde.

\*\* Baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald.

*Voksne*

Den anbefalede initialdosis er enten 50 mg/dag eller 100 mg/dag baseret på lægens vurdering af nødvendig anfaldsreduktion versus potentielle bivirkninger. Afhængigt af patientens individuelle respons og tolerabilitet kan den daglige dosis justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag.

*Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover*

Den anbefalede startdosis er 50 mg/dag. Brivaracetam kan også startes ved 100 mg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 100 mg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag.

*Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes ved doser på op til 2 mg/kg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2 mg/kg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 1 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag.

*Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan også startes ved doser på op til 2,5 mg/kg/dag baseret på lægens vurdering af behovet for kontrol af krampeanfald. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2,5 mg/kg/dag. Baseret på patientens individuelle respons kan dosen justeres inden for det effektive dosisområde på mellem 1 mg/kg/dag og 5 mg/kg/dag.

*Glemte doser*

Hvis patienter glemmer at tage en eller flere doser, anbefales det, at de tager en enkelt dosis, så snart de kommer i tanke om det og tager den efterfølgende dosis til sædvanlig tid om morgenen eller om aftenen. Dette kan forhindre, at plasmakoncentrationen af brivaracetam falder til under virkningsniveauet og forebygge forekomsten af gennembrudsanfald.

*Seponering*

Hvis behandlingen med brivaracetam skal seponeres hos patienter fra 16 år, anbefales det, at dosis reduceres gradvist med 50 mg/dag hver uge.

Hvis behandlingen med brivaracetam skal seponeres hos patienter under 16 år, anbefales det, at dosis reduceres med maksimalt halvdelen af dosis hver uge indtil en dosis på 1 mg/kg/dag (for patienter med en kropsvægt under 50 kg) eller 50 mg/dag (for patienter med en kropsvægt på 50 kg eller derover) nås.

Efter 1 uges behandling med 50 mg/dag, anbefales det, at dosis i den sidste behandlingsuge er 20 mg/dag.

Særlige populationer

*Ældre (65 år eller derover)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Den kliniske erfaring hos patienter ≥65 år er begrænset.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). På grund af manglende data anbefales brug af brivaracetam ikke til patienter med terminal nyresygdom, som er i dialyse. Baseret på data hos voksne er dosisjustering ikke nødvendig hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen kliniske data for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Eksponering for brivaracetam var øget hos voksne patienter med kronisk leversygdom. Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales følgende justerede doser administreret i 2 opdelte doser, med ca. 12 timers mellemrum, ved alle stadier af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Der foreligger ingen kliniske data for pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion.

| **Alder og kropsvægt** | **Anbefalet initialdosis** | **Anbefalet maksimal daglig dosis** |
| --- | --- | --- |
| Unge og børn, som vejer 50 kg eller derover, og voksne | 50 mg/dag | 150 mg/dag |
| Unge og børn, som vejer fra 20 kg til under 50 kg | 1 mg/kg/dag | 3 mg/kg/dag |
| Børn, som vejer fra 10 kg til under 20 kg | 1 mg/kg/dag | 4 mg/kg/dag |

*Pædiatriske patienter under 2 år*

Brivaracetams virkning hos pædiatriske patienter under 2 år er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Brivaracetam filmovertrukne tabletter skal tages oralt og synkes med væske. Brivaracetam kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Patienter, som ikke kan synke tabletter, eller patienter, hvis doser ikke kan administreres ved brug af tabletter, kan anvende andre lægemidler med brivaracetam, som er markedsført.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre pyrrolidonderivater eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selvmordstanker og -adfærd

Selvmordstanker og -adfærd er rapporteret for flere indikationer hos patienter i behandling med antiepileptika inklusive brivaracetam. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko med brivaracetam.

Patienter bør overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til straks at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller -adfærd. Se også pkt. 4.8, pædiatriske data.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data om brug af brivaracetam til patienter med eksisterende leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Svære kutane bivirkninger (SCAR)

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom, som kan være livstruende eller dødelig, er rapporteret i forbindelse med behandling med brivaracetam. Ved ordination skal patienterne informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på disse reaktioner, skal brivaracetam straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

Hjælpestoffer

*Lactoseintolerans*

Brivaracetam filmovertrukne tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

*Natriumindhold*

Brivaracetam filmovertrukne tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukken tablet, dvs. den er i det væsentlige "natriumfri".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Formelle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Farmakodynamiske interaktioner

*Samtidig behandling med levetiracetam*

I kliniske studier, selvom antallet var begrænset, blev der ikke observeret fordele ved brivaracetam *versus* placebo hos patienter, som samtidig tog levetiracetam. Der blev ikke observeret yderligere sikkerheds- eller tolerabilitetsproblemer (se pkt. 5.1).

*Interaktion med alkohol*

I et farmakokinetisk og farmakodynamisk interaktionsstudie sås der ingen farmakokinetisk interaktion mellem en enkeltdosis brivaracetam 200 mg og kontinuerlig infusion af ethanol 0,6 g/l hos raske forsøgspersoner, der var ingen farmakokinetiske interaktioner, men brivaracetam omtrent fordoblede effekten af alkohol på psykomotoriske funktioner, opmærksomhed og hukommelse. Samtidig indtagelse af brivaracetam og alkohol anbefales ikke.

Farmakokinetiske interaktioner

*Virkning af andre lægemidler på brivaracetams farmakokinetik*

*In vitro*-data tyder på, at brivaracetam har et lavt interaktionspotentiale. Brivaracetams vigtigste udskillelsesvej er via CYP-uafhængig hydrolyse. En anden udskillelsesvej omfatter hydroxylering medieret af CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Plasmakoncentrationerne af brivaracetam kan stige, når det administreres samtidig med stærke CYP2C19-hæmmere (f.eks. fluconazol, fluvoxamin), men risikoen for en klinisk relevant CYP2C19-medieret interaktion anses som værende lav. Der foreligger begrænsede kliniske data, der tyder på, at samtidig administration af cannabidiol kan øge plasmaeksponeringen for brivaracetam, muligvis gennem CYP2C19-hæmning, men den kliniske relevans er uvis.

*Rifampicin*

Samtidig administration med den stærke enzyminducer rifampicin (600 mg/dag i 5 dage) hos raske forsøgspersoner nedsatte brivaracetam-arealet under plasmakoncentrations­kurven (AUC) med 45 %. Den ordinerende læge bør overveje at justere dosis af brivaracetam hos patienter, som initierer eller ophører behandling med rifampicin.

*Stærke enzyminducerende antiepileptika*

Plasmakoncentrationerne af brivaracetam nedsættes ved samtidig administration af stærke enzyminducerende antiepileptika (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin), men dosisjustering er ikke nødvendig (se tabel 1).

*Andre enzyminducere*

Andre stærke enzyminducere (såsom prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)) kan også nedsætte den systemiske eksponering for brivaracetam. Derfor bør initiering eller ophør af behandling med prikbladet perikum ske med forsigtighed.

*Brivaracetams virkning på andre lægemidler*

Brivaracetam 50 mg/dag eller 150 mg/dag påvirkede ikke AUC for midazolam (metaboliseres af CYP3A4). Risikoen for klinisk relevante CYP3A4-interaktioner anses som værende lav.

*In vitro*-studier har vist, at brivaracetam udviser svag eller ingen inhibition af CYP450-isoformer bortset fra CYP2C19. Brivaracetam kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Ved undersøgelse *in vitro* inducerede brivaracetam ikke CYP1A1/2, men forårsagede induktion af CYP3A4 og CYP2B6. Der blev ikke set CYP3A4-induktion *in vivo* (se midazolam ovenfor). CYP2B6-induktion er ikke undersøgt *in vivo* og brivaracetam kan nedsætte plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af CYP2B6 (f.eks. efavirenz). *In vitro-*interaktionsstudier, som havde til formål at vurdere den potentielle inhibitoriske virkning på transportører, konkluderede, at der ikke var klinisk relevante virkninger, bortset fra OAT3. *In vitro* hæmmer Brivaracetam OAT3 med en halv maksimal inhiberende koncentration, som er 42 gange højere end Cmax ved den højeste kliniske dosis. Briviracetam 200 mg/dag kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som transporteres af OAT3.

Antiepileptiske lægemidler

Potentielle interaktioner mellem brivaracetam (50 mg/dag til 200 mg/dag) og andre antiepileptika blev undersøgt i en samlet analyse af lægemiddelkoncentrationer i plasma fra alle fase 2-3 studier i en farmakokinetisk populationsanalyse af placebokontrollerede kliniske fase 2-3 studier og i et specifikt lægemiddelinteraktionsstudie (for følgende antiepileptika: carbamazepin, lamotrigin, phenytoin og topiramat). Interaktionernes virkning på plasmakoncentrationerne er opsummeret i tabel 1 (stigning er angivet som "↑" og fald som "↓", kurven for areal under plasmakoncentrationen *versus* tid er angivet som "AUC", og den maksimale observerede koncentration er angivet som "Cmax").

Tabel 1: Farmakokinetiske interaktioner mellem brivaracetam og andre antiepileptika

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Antiepileptikum administreret samtidig** | **Antiepileptikums virkning på plasmakoncentrationen af brivaracetam** | **Brivaracetams virkning på plasmakoncentrationen af antiepileptikum** |
| Carbamazepin | AUC 29 % ↓ Cmax 13 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig | Carbamazepin - Ingen Carbamazepinepoxid ↑ (Se nedenfor) Dosisjustering er ikke nødvendig |
| Clobazam | Der foreligger ingen data | Ingen |
| Clonazepam | Der foreligger ingen data | Ingen |
| Lacosamid | Der foreligger ingen data | Ingen |
| Lamotrigin | Ingen | Ingen |
| Levetiracetam | Ingen | Ingen |
| Oxcarbazepin | Ingen | Ingen (monohydroxyderivat, MHD) |
| Phenobarbital | AUC 19 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig | Ingen |
| Phenytoin | AUC 21 % ↓ Dosisjustering er ikke nødvendig | Ingen a AUC 20 % ↑ a Cmax 20 % ↑ |
| Pregabalin | Der foreligger ingen data | Ingen |
| Topiramat | Ingen | Ingen |
| Valproinsyre | Ingen | Ingen |
| Zonisamid | Der foreligger ingen data | Ingen |

a baseret på et studie, der omfattede administration af en supraterapeutisk brivaracetamdosis på 400 mg/dag.

*Carbamazepin*

Brivaracetam er en moderat reversibel inhibitor af epoxidhydrolase, hvilket resulterer i en forøget koncentration af carbamazepinepoxid, der er carbamazepins aktive metabolit. I kontrollerede kliniske studier steg plasmakoncentrationen af carbamazepinepoxid gennemsnitligt med 37 %, 62 % og 98 % med lav variabilitet ved brivaracetamdoser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. Der blev ikke observeret nogen sikkerhedsrisici. Der var ingen additiv effekt af brivaracetam og valproat på AUC for carbamazepinepoxid.

Orale kontraceptiva

Samtidig administration af brivaracetam (100 mg/dag) med et oralt kontraceptiv, som indeholdt ethinylestradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), påvirkede ikke de to stoffers farmakokinetik. Når brivaracetamdoser på 400 mg/dag (to gange den anbefalede daglige maksimumdosis) blev administreret samtidig med et oralt kontraceptiv, som indeholdt ethinylestradiol (0,03 mg) og levonorgestrel (0,15 mg), blev der observeret en reduktion på 27 % og 23 % i AUC for henholdsvis østrogen og progestin uden påvirkning af suppression af ovulationen. Der var generelt ingen ændring i profilerne for koncentration-tid af de endogene markører estradiol, progesteron, luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og kønshormonbindende globulin (SHBG).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder

Læger skal drøfte familiestiftelse og prævention med kvinder i den fødedygtige alder, som tager brivaracetam (se "Graviditet").

Hvis en kvinde beslutter sig for at blive gravid, bør anvendelsen af brivaracetam omhyggeligt revurderes.

Graviditet

*Risici forbundet med epilepsi og antiepileptiske lægemidler generelt*

For alle antiepileptika er det blevet påvist, at prævalensen af misdannelser hos børn af kvinder med epilepsi er to til tre gange højere end de ca. 3 % for den generelle population. Der er observeret en stigning af misdannelser ved polyterapi i den behandlede population, men det er ikke blevet belyst i hvilket omfang behandlingen og/eller den underliggende sygdom er ansvarlig. Seponering af behandling med antiepileptika kan medføre forværring af sygdommen, hvilket kan være skadelig for moderen og fosteret.

*Risici forbundet med brivaracetam*

Der foreligger begrænsede data vedrørende brug af brivaracetam hos gravide kvinder. Der findes ingen data vedrørende placentapassage hos mennesker, men det blev vist, at brivaracetam let krydser placenta hos rotter (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Dyrestudier har ikke påvist teratogent potentiale for brivaracetam (se pkt. 5.3).

Brivaracetam blev brugt som tillægsbehandling i kliniske studier, og når det blev brugt sammen med carbamazepin, fremkaldte det en dosisrelateret stigning i koncentrationen af den aktive metabolit carbamazepinepoxid (se pkt. 4.5). Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den kliniske betydning af denne virkning på graviditeten.

Af forsigtighedshensyn bør brivaracetam ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klinisk nødvendigt, dvs. (hvis fordelene for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fosteret).

Amning

Brivaracetam udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med brivaracetam skal ophøre, idet der tages højde for de terapeutiske fordele for moderen. I tilfælde af samtidig administration af brivaracetam og carbamazepin kan mængden af carbamazepinepoxid i modermælken stige. Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den kliniske betydning.

Fertilitet

Der er ingen humane data tilgængelige, vedrørende brivaracetams virkning på fertilitet. Hos rotter havde brivaracetam ingen virkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Brivaracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da den individuelle følsomhed kan være forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed, svimmelhed eller andre CNS- relaterede symptomer. Patienter bør frarådes til at køre bil eller betjene andre potentielt farlige maskiner, indtil de er fortrolige med brivaracetams indvirkning på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger (>10 %) med brivaracetambehandling var: Døsighed (14,3 %) og svimmelhed (11,0 %). De var normalt milde til moderate i intensitet. Døsighed og træthed blev rapporteret hyppigere i takt med stigende dosis.

Seponeringsraten på grund af bivirkninger var 3,5 %, 3,4 % og 4,0 % for doser på henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag for patienter, som var randomiseret til brivaracetam, og 1,7 % for patienter, som var randomiseret til placebo. De bivirkninger, som hyppigst resulterede i seponering af behandlingen med brivaracetam, var svimmelhed (0,8 %) og krampe (0,8 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne, som blev identificeret efter gennemgang af sikkerhedsdatabasen for de tre placebokontrollerede, fastdosis-studier hos forsøgspersoner ≥16 år og fra erfaring efter markedsføring, er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og frekvens.

Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter følgende: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1,000 til < 1/100) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe præsenteres bivirkninger i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Almindelig | Influenza |
| **Blod og lymfesystem** | Ikke almindelig | Neutropeni |
| **Immunsystemet** | Ikke almindelig | Type I overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring** | Almindelig | Nedsat appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** | Almindelig | Depression, angst, insomni, irritabilitet |
| Ikke almindelig | Selvmordstanker, psykiske forstyrrelser, aggression, agitation |
| **Nervesystemet** | Meget almindelig | Svimmelhed, døsighed |
| Almindelig | Konvulsioner, vertigo |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Almindelig | Infektioner i de øvre luftveje, hoste |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig | Kvalme, opkastning, konstipation |
| **Hud og subkutane væv** | Ikke kendt | Stevens-Johnsons syndrom(1) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Almindelig | Træthed |

(1) Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der blev rapporteret neutropeni hos 0,5 % (6/1.099) af patienterne, som fik brivaracetam, og hos 0 % (0/459) af patienterne, som fik placebo. Fire af disse forsøgspersoner havde nedsat neutrofiltal ved *baseline* og oplevede yderligere fald i neutrofiltallet efter initiering af behandlingen med brivaracetam. Ingen af de 6 tilfælde af neutropeni var alvorlige, krævede særlig behandling eller førte til seponering af brivaracetam, og ingen af patienterne fik ledsagende infektioner.

Der blev rapporteret selvmordstanker hos 0,3 % (3/1.099) af patienterne, som fik brivaracetam og hos 0,7 % (3/459) af patienterne, som fik placebo. I de korterevarende kliniske studier med brivaracetam hos epilepsipatienter var der ingen tilfælde med fuldbyrdet selvmord og selvmordsforsøg, dog blev både selvmord og selvmordsforsøg rapporteret i åbne forlængelsesstudier (se pkt. 4.4).

Under klinisk udvikling blev der rapporteret reaktioner, som tydede på akut (type I) overfølsomhed hos et lille antal patienter, som fik brivaracetam (9/3.022).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen af brivaracetam observeret hos børn fra 1 måned svarede til sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. I de åbne, ukontrollerede langtidsstudier, blev der rapporteret selvmordstanker hos 4,7 % af pædiatriske patienter (vurderet fra 6 år og derover, mere almindelige hos unge) sammenlignet med 2,4 % af voksne, og adfærdsforstyrrelser blev rapporteret hos 24,8 % af pædiatriske patienter sammenlignet med 15,1 % af voksne. Størstedelen af hændelserne var af mild eller moderat intensitet, ikke alvorlige og medførte ikke seponering af studiemedicin. En yderligere bivirkning rapporteret hos børn var psykomotorisk hyperaktivitet (4,7 %).

Der blev ikke identificeret noget specifikt mønster for bivirkninger hos børn fra 1 måned til <4 år ved sammenligning med ældre pædiatriske aldersgrupper. Der blevet ikke identificeret signifikant sikkerhedsinformation, som angiver den stigende forekomst af en bestemt bivirkning i denne aldersgruppe. Da tilgængelige data for børn under 2 år er begrænsede, er brivaracetam ikke indiceret til denne aldersgruppe. Der er begrænsede kliniske data hos nyfødte.

Ældre

Af de 130 ældre forsøgspersoner, som deltog i fase 2/3 i udviklingsprogrammet for brivaracetam (44 med epilepsi), var 100 i alderen 65-74 år og 30 i alderen 75-84 år. Sikkerhedsprofilen hos ældre patienter syntes at svare til den, som er observeret hos yngre voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er begrænset klinisk erfaring vedrørende overdosering med brivaracetam hos mennesker. Der er rapporteret om døsighed og svimmelhed hos én rask forsøgsperson, som tog én 1.400 mg brivaracetam enkeltdosis.

Følgende bivirkninger blev rapporteret ved overdosering af brivaracetam efter markedsføring: Kvalme, vertigo, balanceforstyrrelse, angst, træthed, irritabilitet, aggression, insomni, depression og selvmordstanker. Generelt var bivirkningerne forbundet med overdosering af brivaracetam i overensstemmende med de kendte bivirkninger.

Behandling af overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med brivaracetam. Behandling af en overdosis bør omfatte generelle understøttende tiltag. Da mindre end 10 % af brivaracetam udskilles via urinen, forventes hæmodialyse ikke at øge clearance af brivaracetam i signifikant grad (se pkt. 5.2).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX23.

Virkningsmekanisme

Brivaracetam viser en høj og selektiv affinitet til det synaptiske vesikelprotein 2A (SV2A), som er et transmembrant glycoprotein, som findes på præsynaptisk niveau i neuroner og endokrine celler. Selvom dette proteins præcise rolle endnu ikke er klarlagt, er det vist, at det modulerer eksocytose af neurotransmittere. Binding til SV2A menes at være den primære mekanisme til brivaracetams antiepileptiske aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af brivaracetam som tillægsbehandling ved partielle anfald (partial-onset seizures - POS) blev bestemt hos forsøgspersoner fra 16 år og derover i 3 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske multicenterstudier med fast dosis. Den daglige brivaracetamdosis varierede fra 5 til 200 mg/dag på tværs af studierne. Alle studierne havde en 8-ugers baseline-periode efterfulgt af en 12-ugers behandlingsperiode uden optitrering. 1.558 patienter fik studiemedicin og 1.099 af disse fik brivaracetam. Studieinklusionskriterierne krævede, at patienterne havde ukontrollerede POS uanset, om de samtidig fik behandling med 1 eller 2 antiepileptika. Det var påkrævet, at patienterne havde mindst 8 POS i løbet af baseline-perioden. De primære endepunkter i fase 3 studierne var den procentvise reduktion i frekvensen af POS i forhold til placebo, og 50 % responsraten baseret på 50 % reduktion i frekvensen af POS fra baseline.

De mest almindelige antiepileptika, som blev taget på tidspunktet for initiering af studiet, var carbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), oxcarbazepin (16,0 %), topiramat (13,5 %), phenytoin (10,2 %) og levetiracetam (9,8 %). Median baseline-frekvensen af anfald på tværs af de 3 studier var 9 anfald pr. 28 dage. Patienterne havde en gennemsnitlig epilepsivarighed på 23 år.

Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 2. Samlet set var brivaracetam i doser på mellem 50 mg/dag og 200 mg/dag effektivt som tillægsbehandling af partielle anfald hos patienter fra 16 år og opefter.

**Tabel 2: Væsentlige virkningsresultater for partielle anfald pr. 28 dage**

| **Studie** | **Placebo** | **Brivaracetam**\* Statistisk signifikant (p-værdi) |
| --- | --- | --- |
| **50 mg/dag** | **100 mg/dag** | **200 mg/dag** |
| **Studie N01253(1)** |
|  | n= 96 | n= 101 |  |  |
| 50 % responsrate | 16,7 | 32,7\*(p=0,008) | ~ | ~ |
| Procentvis reduktion i forhold til placebo (%) | NA | 22,0\*(p=0,004) | ~ | ~ |
| **Studie N01252(1)** |
|  | n= 100 | n= 99 | n= 100 |  |
| 50 % responsrate | 20,0 | 27,3(p=0,372) | 36,0(2)(p=0,023) | ~ |
| Procentvis reduktion i forhold til placebo (%) | NA | 9,2(p=0,274) | 20,5(2)(p=0,010) | ~ |
| **Studie N01358** |
|  | n= 259 |  | n= 252 | n= 249 |
| 50 % responsrate | 21,6 | ~ | 38,9\*(p<0,001) | 37,8\*(p<0,001) |
| Procentvis reduktion i forhold til placebo (%) | NA | ~ | 22,8\*(p<0,001) | 23,2\*(p<0,001) |

n = randomiserede patienter, som fik mindst 1 dosis af studiemedicinen.

~ Dosis ikke undersøgt.

\* Statistisk signifikant.

(1) Ca. 20 % af patienterne fik samtidig behandling med levetiracetam.

(2) På baggrund af den sekventielle testprocedure opnåede de primære endepunkter for N01252 ikke statistisk signifikans. 100 mg/dag dosen var nominelt signifikant.

I kliniske studier var reduktionen i frekvensen af anfald i forhold til placebo højere med dosen på 100 mg/dag end med dosen på 50 mg/dag. Bortset fra dosisafhængige stigninger i incidensen af døsighed og træthed, havde brivaracetam 50 mg/dag og 100 mg/dag en tilsvarende sikkerhedsprofil, inklusive CNS-relaterede bivirkninger og langtidsbehandling.

Figur 1 viser procentdelen af patienter (eksklusive patienter, som samtidig fik levetiracetam) i alle 3 studier kategoriseret efter reduktion i POS pr. 28 dage fra baseline. Patienter med en stigning i antallet af POS på mere en 25 % er vist til venstre som "forværring". Patienter med en forbedring i den procentvise reduktion i frekvensen af POS ved baseline er vist i de 4 koloner længst til højre. Procentdelen af patienter med mindst 50 % reduktion i frekvensen af anfald var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % og 37,8 % for henholdsvis placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag.

**Figur 1: Antal patienter kategoriseret efter anfaldsrespons over 12 uger for brivaracetam og placebo på tværs af alle tre dobbeltblinde pivotale kliniske studier**



I en samlet analyse af de tre pivotale kliniske studier blev der ikke set forskelle i virkning (målt som 50 % responsrate) inden for dosisområdet 50 mg/dag til 200 mg/dag, når brivaracetam blev givet samtidig med andre inducerende eller ikke-inducerende antiepileptika. I kliniske studier blev 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) og 4,0 % (10/249) af patienterne, som fik henholdsvis brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag, anfaldsfrie i løbet af en 12-ugers behandlingsperiode sammenlignet med 0,5 % (2/148) af patienterne, som fik placebo.

Hos patienter med type IC-anfald (sekundære generaliserede tonisk-kloniske anfald) ved baselineblev der observeret forbedring af median procentvis reduktion i frekvensen af anfald pr. 28 dage (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) og 82,1 % (n=75) af patienterne, som fik brivaracetam henholdsvis 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag sammenlignet med 33,3 % (n=115) af patienterne, som fik placebo).

Virkningen af brivaracetam som monoterapi er ikke klarlagt. Brivaracetam anbefales ikke som monoterapi.

Behandling med levetiracetam

Levetiracetam blev administreret som antiepileptisk tillægsbehandling hos ca. 20 % af patienterne i to randomiserede, placebokontrollerede kliniske fase 3 studier. Selvom antallet af forsøgspersoner var begrænset, blev der ikke observeret nogen fordel hos patienter, som tog levetiracetam og fik tillægsbehandling med brivaracetam versus patienter, som tog levetiracetam og placebo, hvilket kan afspejle konkurrence ved 2V2A-bindingsstedet. Der blev ikke observeret andre sikkerheds- eller tolerabilitetsproblemer.

I et tredje studie viste en præspecificeret analyse virkning for 100 mg/dag og 200 mg/dag set i forhold til placebo hos patienter med tidligere eksponering for levetiracetam. Den lavere virkning observeret hos disse patienter, sammenlignet med virkningen hos patienter, som ikke tidligere havde fået levetiracetam, skyldtes sandsynligvis det større antal af tidligere anvendt antiepileptika samt højere anfaldsfrekvens ved baseline.

*Ældre (65 år og derover)*

De tre pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier inkluderede 38 ældre patienter i alderen 65 år til 80 år. Selvom data er begrænsede, svarede virkningen til den, som kendes fra yngre forsøgspersoner.

*Åbne forlængelsesstudier*

På tværs af alle studier blev 81,7 % af patienterne, som gennemførte de randomiserede studier, inkluderet i længerevarende åbne forlængelsesstudier. 5,3 % af forsøgspersonerne, som fik brivaracetam i 6 måneder (n=1.500) var anfaldsfrie sammenlignet med 4,6 % og 3,7 % af forsøgspersonerne, som fik brivaracetam i henholdsvis 12 måneder (n=1.188) og 24 måneder (n=847). Men da en stor del af forsøgspersonerne (26 %) udgik fra de åbne studier på grund af manglende virkning, kan der være opstået et udvælgelsesbias, idet forsøgspersonerne, som blev i studiet, responderede bedre end dem, som havde afsluttet studiet før tid.

Hos patienter, som blev fulgt i op til 8 år i åbne forlængelsesstudier, svarede sikkerhedsprofilen til den, som blev observeret i de korterevarende, placebokontrollerede studier.

Pædiatrisk population

Hos børn på 2 år eller derover svarer patofysiologien af de partielle anfald til dem, der ses hos unge og voksne. Erfaring med epilepsilægemidler indikerer, at resultaterne af effektstudier udført hos voksne kan ekstrapoleres til børn ned til en alder på 2 år, forudsat at den pædiatriske dosistilpasning er fastslået, og at sikkerheden er påvist (se pkt. 5.2 og 4.8). Doser hos patienter fra 2 år blev bestemt ved dosistilpasning baseret på vægt, hvilket er påvist at føre til tilsvarende plasmakoncentrationer som set hos voksne, der tager en effektiv dosis (pkt. 5.2).

Et længerevarende, ukontrolleret åbent sikkerhedsstudie inkluderede børn (fra 1 måned til under 16 år), som fortsatte behandling efter fuldførelse af farmakokinetik-studiet (se pkt. 5.2), børn som fortsatte behandling efter fuldførelse af i.v. (intravenøst)-sikkerhedsstudiet, og børn, der indgik direkte i sikkerhedsstudiet. Børn, som indgik direkte, fik en startdosis af brivaracetam på 1 mg/kg/dag, som blev øget op til 5 mg/kg/dag, afhængigt af respons og tolerabilitet, ved at fordoble dosen med ugentlige intervaller. Ingen børn fik en dosis på mere end 200 mg/dag. For børn, som vejede 50 kg eller derover, var startdosen af brivaracetam 50 mg/dag, som, afhængigt af respons og tolerabilitet, blev øget op til højst 200 mg/dag med ugentlige forhøjelser på 50 mg/dag.

I alt har 186 børn med POS i alderen fra 1 måned til <16 år fået brivaracetam i de åbne sikkerheds- og farmakokinetik-studier som tillægsbehandling, hvoraf 149 er blevet behandlet i ≥3 måneder, 138 i ≥6 måneder, 123 i ≥12 måneder, 107 i ≥24 måneder og 90 i ≥36 måneder.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med brivaracetam i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved epilepsi med partielle anfald. (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Brivaracetam filmovertrukne tabletter, oral opløsning og injektionsvæske, opløsning viser samme AUC, mens den maksimale plasmakoncentration er lidt højere efter intravenøs administration. Brivaracetam udviser lineær og tidsuafhængig farmakokinetik med lav intra- og interindividuel variation, samt komplet absorption, meget lav proteinbinding, renal udskillelse efter omfattende biotransformation og farmakologisk inaktive metabolitter.

Absorption

Brivaracetam absorberes hurtig og fuldstændigt efter oral administration og den absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %. Median tmax for tabletter, som tages uden mad, er 1 time (tmax interval er 0,25 til 3 timer).

Samtidig administration med et fedtrigt måltid bremsede absorptionsraten (median tmax 3 timer) og sænkede den maksimale plasmakoncentration (37 % lavere) af brivaracetam, mens absorptionsgraden forblev uændret.

Fordeling

Brivaracetam bindes svagt (≤20 %) til plasmaproteiner. Fordelingsvolumen er 0,5 l/kg, en værdi, der ligger tæt på kroppens totale vandindhold. På grund af dets lipofilicitet (Log P) har brivaracetam en høj cellemembranpermeabititet.

Biotransformation

Brivaracetam metaboliseres primært ved hydrolyse af amid-delen til dannelse af den tilsvarende carboxylsyre (ca. 60 % af udskillelsen), og sekundært ved hydroxylering af propyl-sidekæden (ca. 30 % af udskillelsen). Hydrolysen af amid-delen som danner carboxylsyre-metabolitten (34 % af dosis i urinen) understøttes af hepatisk og ekstrahepatisk amidase. Hydroxyleringen af brivaracetam medieres primært af CYP2C19 *in vitro*. Begge metabolitter metaboliseres yderligere til en almindelig hydroxyleret syre dannet fortrinsvist ved hydroxylering af propyl-sidekæden på carboxylsyre-metabolitten (hovedsageligt af CYP2C9). *In vivo* falder produktionen af hydroxymetabolitten tifoldigt hos mennesker, der har ineffektive mutationer af CYP2C19, mens brivaracetam selv stiger med 22 % eller 42 % hos personer, hvor et eller begge alleler er muteret. De tre metabolitter er ikke farmakologisk aktive.

Elimination

Brivaracetam elimineres primært ved metabolisme og ved udskillelse via urinen. Mere end 95 % af dosis, inklusive metabolitter, udskilles i urinen inden for 72 timer efter indtagelse. Mindre end 1 % af dosis udskilles i fæces og mindre end 10 % af brivaracetam udskilles uomdannet i urinen. Den terminale plasmahalveringstid (t1/2) er ca. 9 timer. Den totale plasmaclearance hos patienter blev anslået til at være 3,6 l/t.

Linearitet

Farmakokinetikken er proportional med dosis fra 10 til mindst 600 mg.

Interaktion med andre lægemidler

Brivaracetam udskilles via flere veje, inklusive renal udskillelse, non-CYP-medieret hydrolyse og CYP-medieret oxidation. *In vitro* er brivaracetam ikke et substrat af humant P-glycoprotein (P-gp), multimedicinske resistensproteiner (MRP) 1 og 2, og sandsynligvis ikke organisk anion-transporter polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3.

*In vitro-*tests viste, at brivaracetam eksponering ikke burde blive signifikant påvirket af CYP (f.eks. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4) inhibitorer.

*In vitro*, var brivaracetam ikke inhibitor af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transporterne P-gb, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OCT1 ved kliniske relevante koncentrationer. Brivaracetam inducerede ikke CYP1A2 *in vitro*.

Farmakokinetiske forhold hos specielle patientgrupper

*Ældre (65 år og derover)*

I et studie med ældre forsøgspersoner (65 til 79 år; med kreatininclearance på 53 til
98 ml/min/1,73 m2), som fik brivaracetam 400 mg/dag administreret som to administrationer, var brivaracetams plasmahalveringstid 7,9 timer for 65 til 75 års gruppen og 9,3 timer for >75 års gruppen. Brivaracetams steady-state plasmaclearance (0,76 ml/min/kg) svarende til den, som sås hos unge raske mandlige forsøgspersoner (0,83 ml/min/kg) (se pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Et studie med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion (kreatinclearance <30 ml/min/1,73 m2 og ikke dialysekrævende) viste, at brivaracetams plasma-AUC var øget i moderat grad (+21 %) i forhold til hos raske forsøgspersoner, mens AUC af syre-, hydroxy- og hydroxysyremetabolitterne blev øget henholdsvis 3-, 4- og 21-fold. Den renale clearance af disse ikke-aktive metabolitter var reduceret 10-foldigt. Hydroxysyre-metabolitten viste ingen sikkerhedsrisici i non-kliniske studier. Brivaracetam er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får hæmodialyse (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Et farmakokinetisk studie med forsøgspersoner med levercirrhose (Child-Pugh-klasse A, B og C) viste stigninger i eksponering for brivaracetam uanset sygdommens sværhedsgrad (50 %, 57 % og 59 %), der var sammenlignelige med stigninger hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

*Vægt*

Der er vist et fald på 40 % i steady-state plasmakoncentrationen ved kropsvægt, som rangerede fra 46 kg til 115 kg. Dette anses dog ikke som værende en klinisk relevant forskel.

*Køn*

Der er ingen klinisk relevante kønsforskelle i brivaracetams farmakokinetik.

*Race*

Brivaracetams farmakokinetik blev ikke påvirket af race (kaukasisk, asiatisk) i signifikant grad i en farmakokinetisk populationsmodellering fra epilepsipatienter. Antallet af patienter med anden etnisk baggrund var begrænsede.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

EC50 (brivaracetam plasmakoncentrationer svarende til 50 % af den maksimale virkning) blev anslået til at være 0,57 mg/l. Denne plasmakoncentration er lidt højere end median-eksponeringen, som sås efter brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Yderligere reduktion i antallet af anfald opnås ved at øge dosis til 100 mg/dag, og en udjævning nås ved 200 mg/dag.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie med en evalueringsperiode på 3 uger og en fast ugentlig optitrering i 3 trin ved brug af den orale opløsning af brivaracetam evalueredes 99 forsøgspersoner i en alder fra 1 måned til <16 år. Brivaracetam blev administreret ved ugentligt forhøjede doser på ca. 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag og 4 mg/kg/dag. Alle doser blev justeret efter kropsvægt og oversteg ikke en maksimal dosis på 50 mg/dag, 100 mg/dag og 200 mg/dag. I slutningen af evalueringsperioden kunne forsøgspersoner være kvalificerede til at indgå i et langtids-opfølgningsstudie og fortsætte behandling med den sidst modtagne dosis (se pkt. 4.8). Plasmakoncentrationerne blev påvist at være proportionale med dosis hos alle aldersgrupper. Farmakokinetisk populationsmodellering blev udført baseret på sparsomme data om plasmakoncentration indsamlet i det 3 uger lange farmakokinetik-studie og det igangværende langtids-opfølgningsstudie. 232 pædiatriske patienter med epilepsi i alderen fra 2 måneder til 17 år var inkluderet i analysen. Analysen viste, at doser på 5,0 (kropsvægt 10-20 kg) og 4,0 mg/kg/dag (kropsvægt 20-50 kg) giver samme gennemsnitlige steady-state plasmakoncentrationer som hos voksne, der får 200 mg/dag. Den estimerede plasmaclearance var 0,96 l/t, 1,61 l/t, 2,18 l/t og 3,19 l/t for børn, der vejede hhv. 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning blev plasmaclearance estimeret til at være 3,58 l/t hos voksne patienter (kropsvægt på 70 kg). Der findes i øjeblikket ingen data hos nyfødte.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I sikkerhedsfarmakologistudier var de dominerende virkninger CNS-relaterede (hovedsageligt forbigående CNS-depression og nedsat spontan lokomotorisk aktivitet) set ved mangedobling (større end 50 gange) af den farmakologisk aktive brivaracetamdosis på 2 mg/kg. Indlæringsevnen og hukommelsen blev ikke påvirket.

Fund, som ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set i toksikologistudier med gentagen dosering hos hunde ved eksponering svarende til klinisk plasma AUC, var hepatotoksisk virkning (hovedsageligt porfyri). Toksikologiske data indsamlet for brivaracetam og et strukturelt relateret stof indikerer dog, at leverforandringerne hos hunden er udviklet gennem mekanismer, som ikke er relevante for mennesker. Der blev ikke set negative leverændringer hos rotter og aber efter kronisk administration af brivaracetam ved doser, der var 5 og 42 gange større end den kliniske AUC-eksponering. Hos aber forekom der CNS-tegn (afkræftelse, tab af balance, klodsede bevægelser) ved 64 gange det kliniske Cmax. Disse virkninger blev mindre udtalt over tid.

Genotoksicitetsstudier har ikke påvist mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogenicitetsstudier viste ikke onkogent potentiale hos rotter, mens øget incidens af hepatocellulære tumorer hos hanmus vurderes at skyldes en non-genotoksisk virkningsmekanisme forbundet med en phenobarbital-lignende leverenzyminduktion, hvilket er kendt som et gnaver-specifikt fænomen.

Brivaracetam viste ikke teratogent potentiale og påvirkede ikke fertiliteten hos hverken rotter eller kaniner af begge køn. Der blev observeret embryotoksicitet hos kaniner ved en maternel toksisk brivaracetamdosis svarende til et eksponeringsniveau, der var 8 gange større end den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis. Hos rotter blev det vist, at brivaracetam let krydser placenta, samt udskilles i modermælken i koncentrationer svarende til maternelle plasmakoncentrationer.

Brivaracetam viste ikke afhængighedspotentiale hos rotter.

Juvenile dyrestudier

Hos juvenile rotter fremkaldte brivaracetam udviklingsmæssige uønskede virkninger (dvs. dødelighed, kliniske tegn, nedsat kropsvægt og lavere hjernevægt) ved eksponerings­niveauer på 6 til 15 gange den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis. Der blev ikke set uønskede virkninger på CNS-funktion ved neuropatologisk undersøgelse eller ved histopatologisk undersøgelse af hjernen. Hos juvenile hunde svarede de brivaracetam-inducerede ændringer ved et eksponeringsniveau på 6 gange den kliniske AUC til dem, der blev observeret hos voksne dyr. Der sås ikke uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kerne

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk (type 102) (E460)

Hypromellose 2910 (5 mPa.s) (E464)

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Overtræk

*Brivaracetam "Sandoz" 10 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol (E1203)

Calciumcarbonat (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talcum (E553b)

*Brivaracetam "Sandoz" 25 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol (E1203)

Calciumcarbonat (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talcum (E553b)

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, gul (E172)

*Brivaracetam "Sandoz" 50 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol (E1203)

Calciumcarbonat (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talcum (E553b)

Jernoxid, gul (E172)

*Brivaracetam "Sandoz" 75 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol (E1203)

Calciumcarbonat (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talcum (E553b)

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, rød (E172)

*Brivaracetam "Sandoz" 100 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol (E1203)

Calciumcarbonat (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talcum (E553b)

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium-OPA/Alu/PVC-blister

Pakningsstørrelser:

14 og 56 filmovertrukne tabletter og sampakning med 168 (3 pakninger á 56) filmovertrukne tabletter,

perforeret enkeltdosisblister med 14×1 og 56×1 filmovertrukne tabletter og sampakning med 168 (3 pakninger á 56×1) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 71090

25 mg: 71091

50 mg: 71093

75 mg: 71094

100 mg: 71095

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-