FASS

Briviact

M ℞ (F)

UCB Nordic

Filmdragerad tablett 50 mg

(gula, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 11,7 mm x 6,6 mm med ”u50” präglat på ena sidan)

Antiepileptika, övriga antiepileptika

Aktiv substans:

Brivaracetam

ATC-kod:

N03AX23

Läkemedel från UCB Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Briviact filmdragerad tablett 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg och 100 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter för vilka levetiracetam inte är lämpligt, och som provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

Texten är baserad på produktresumé: 11/2023.

Indikationer

Briviact är indicerat som tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från 2 år ålder med epilepsi.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Läkaren ska ordinera den lämpligaste läkemedelsformen och styrkan efter vikt och dos.
Den rekommenderade doseringen för vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder sammanfattas i följande tabell. Dosen ska fördelas i två lika stora doser som administreras med cirka 12 timmars mellanrum.

Rekommenderad startdos	Rekommenderad underhållsdos	Terapeutiskt dosintervall*
Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna		
50 mg/dag (eller 100 mg/dag)**	100 mg/dag	50–200 mg/dag
Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg		
	2 mg/kg/dag	1–4 mg/kg/dag

1 mg/kg/dag (upp till 2 mg/kg/dag)**		
Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg		
1 mg/kg/dag (upp till 2,5 mg/kg/dag)**	2,5 mg/kg/dag	1–5 mg/kg/dag

* Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom detta effektiva dosintervall.
** Grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll.

Vuxna
Den rekommenderade startdosen är antingen 50 mg/dag eller 100 mg/dag baserat på läkarens bedömning av behovet av anfallsreduktion kontra möjliga biverkningar. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen justeras i det effektiva dosintervallet 50 mg/dag till 200 mg/dag.

Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer
Den rekommenderade startdosen är 50 mg/dag. Brivaracetam kan också inledas med 100 mg/dag grundat på läkarens bedömning av behov av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 100 mg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dos en justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 50 mg/dag och 200 mg/dag.

Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan också inledas med doser upp till 2 mg/kg/dag grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll. Den

rekommenderade underhållsdosen är 2 mg/kg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 1 mg/kg/dag och 4 mg/kg/dag.

Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag. Brivaracetam kan också inledas med doser upp till 2,5 mg/kg/dag grundat på läkarens bedömning av behovet av anfallskontroll. Den rekommenderade underhållsdosen är 2,5 mg/kg/dag. Grundat på den enskilda patientens respons kan dosen justeras inom det effektiva dosintervallet mellan 1 mg/kg/dag och 5 mg/kg/dag.

Missade doser
Om patienter missat en eller flera doser, rekommenderas det att de tar en enstaka dos så snart de kommer ihåg och tar följande dos vid den vanliga tiden morgon eller kväll. På detta sätt kan det undvikas att plasmakoncentrationen av brivaracetam faller under den effektiva nivån och förhindra att anfall uppstår.

Utsättning
För patienter från 16 års ålder, om brivaracetam måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas gradvis med 50 mg/dag på veckobasis.
För patienter under 16 år, om brivaracetam måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas med maximalt halva dosen varje vecka tills en dos på 1 mg/kg/dag (för patienter med en kroppsvikt på mindre än 50 kg) eller 50 mg/dag (för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer) uppnås.
Efter en veckas behandling med 50 mg/dag, rekommenderas en veckas avslutande behandling med dosen 20 mg/dag.

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt Farmakokinetik). Klinisk erfarenhet av patienter ≥ 65 år är begränsad.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). På grund av brist på kliniska data rekommenderas inte brivaracetam till patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys.
Grundat på data för vuxna är ingen dosjustering nödvändig för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion. Inga kliniska data finns tillgängliga för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Brivaracetamexponeringen var förhöjd hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom. Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas följande justerade doser, administrerade i 2 delade doser med cirka 12 timmars mellanrum, för alla stadier av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Inga kliniska data finns tillgängliga för pediatriska patienter med nedsatt leverfunktion.

Ålder och kroppsvikt	Rekommenderad startdos	Rekommenderad maximal daglig dos
Ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer samt vuxna	50 mg/dag	150 mg/dag

Ungdomar och barn som väger från 20 kg till mindre än 50 kg	1 mg/kg/dag	3 mg/kg/dag
Barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg	1 mg/kg/dag	4 mg/kg/dag

Pediatriska patienter som är yngre än 2 år
Effekten för brivaracetam hos pediatriska patienter som är yngre än 2 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt
Brivaracetam filmdragerade tabletter måste intas peroralt och sväljas hela med vätska och kan tas med eller utan föda (se avsnitt Farmakokinetik). Patienter som inte kan svälja hela tabletter eller patienter för vilka dosen inte kan uppnås med hjälp av hela tabletter ska använda Briviact 10 mg/ml oral lösning.

Varningar och försiktighet

Självmordstankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika, inklusive brivaracetam, på flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte att det kan finnas en ökad risk med brivaracetam.

Patienter bör övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Se även avsnitt Biverkningar, pediatrisk population

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade kliniska data om användningen av brivaracetam hos patienter med existerande nedsatt leverfunktion. Dosjusteringar rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Hjälpämnen

Laktosintolerans
Brivaracetam filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll
Brivaracetam filmdragerade tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Formella interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig behandling med levetiracetam
Även om antalet försökspersoner var begränsat, observerades det ingen fördel av brivaracetam jämfört med placebo hos patienter som samtidigt behandlades med levetiracetam i de kliniska studierna. Ingen ytterligare problematik gällande säkerhet eller tolerabilitet observerades (se avsnitt Farmakodynamik).

Interaktion med alkohol
I en farmakokinetisk och farmakodynamisk interaktionsstudie med engångsdos av 200 mg brivaracetam och kontinuerlig infusion av etanol 0,6 g/l hos friska försökspersoner, observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Dock fördubblade brivaracetam effekten av alkohol beträffande psykomotorisk funktion, uppmärksamhet och minne. Intag av brivaracetam tillsammans med alkohol rekommenderas inte.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos brivaracetam
In vitro-data tyder på att brivaracetam har en låg interaktionspotential. Den huvudsakliga dispositionsvägen för brivaracetam är genom icke CYP-beroende hydrolys. En andra dispositionsväg involverar hydroxylering som katalyseras av CYP2C19 (se avsnitt Farmakokinetik).

Plasmakoncentrationen av brivaracetam kan öka vid samtidig administrering med starka hämmare av CYP2C19 (t ex flukonazol, fluvoxamin), men risken för en kliniskt relevant CYP2C19-medierad interaktion anses vara låg. Det finns begränsade kliniska data som

antyder att samtidig administrering av cannabidiol kan öka plasmaexponeringen av brivaracetam, möjligen genom hämning av CYP2C19, men den kliniska relevansen är oviss.

Rifampicin
Hos friska försökspersoner minskade samtidig administrering med den starka enzyminduceraren rifampicin (600 mg/dag i 5 dagar) ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) av brivaracetam med 45 %. Förskrivare bör överväga att justera dosen av brivaracetam för patienter som börjar eller slutar behandling med rifampicin.

Starka enzyminducerande antiepileptika
Plasmakoncentrationen av brivaracetam minskar vid samtidig administrering med starka enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) men ingen dosjustering krävs (se tabell 1).

Övriga enzyminducerare
Övriga starka enzyminducerare (såsom Johannesört [Hypericum perforatum]) kan också minska den systemiska exponeringen för brivaracetam. Initiering eller utsättning av Johannesört bör därför göras med försiktighet.

Effekter av brivaracetam på andra läkemedel
Administrering av 50 eller 150 mg brivaracetam per dag påverkade inte AUC för midazolam (metaboliseras av CYP3A4). Risken för kliniskt relevanta CYP3A4-interaktioner anses vara låg.

In vitro-studier har visat att brivaracetam uppvisar liten eller ingen inhibering av CYP450-isoformer med undantag av CYP2C19.

Brivaracetam kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 (t ex lanzoprazol, omeprazol, diazepam). I *in vitro*-studier inducerade brivaracetam inte CYP1A1/2 men inducerade CYP3A4 och CYP2B6. Ingen induktion av CYP3A4 kunde ses *in vivo* (se midazolam ovan). Induktion av CYP2B6 har inte undersökts *in vivo* och brivaracetam kan minska plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2B6 (t ex efavirenz). I interaktionsstudier *in vitro* som genomfördes för att fastställa eventuella hämmande effekter på transportörer drogs slutsatsen att det inte föreligger några kliniskt relevanta effekter, med undantag för OAT3. *In vitro* hämmar brivaracetam OAT3 med en halv maximal inhibitorisk koncentration som är 42 gånger högre än C_{max} vid den högsta kliniska dosen.

Brivaracetam i dosen 200 mg/dag kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som transporteras av OAT3.

Antiepileptika

Potentiella interaktioner mellan brivaracetam (50 mg/dag till 200 mg/dag) och andra antiepileptika undersöktes i en sammanslagen analys av plasmakoncentrationer från alla fas 2-3 studier, i en populationsfarmakokinetisk analys av placebokontrollerade fas 2-3 kliniska studier och i dedikerade interaktionsstudier (för följande antiepeleptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och topiramat). Effekten av interaktioner på plasmakoncentrationen sammanfattas i tabell 1 (ökning visas som "↑" och minskning som "↓", arean under kurvan för plasmakoncentration över tid som ”AUC”, maximal observerad koncentration som ”C_{max}”).

Tabell 1: Farmakokinetiska interaktioner mellan brivaracetam och andra antiepileptika

Antiepileptika som administrerades samtidigt	**Antiepileptikas påverkan på plasmakoncentrationen av brivaracetam**	**Brivaracetams påverkan på plasmakoncentrationen av antiepileptika**
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Karbamazepin - Ingen Karbamazepin - epoxid ↑ (se nedan). Ingen dosjustering krävs
Klobazam	Data saknas	Ingen
Klonazepam	Data saknas	Ingen
Lacosamid	Data saknas	Ingen
Lamotrigin	Ingen	Ingen
Levetiracetam	Ingen	Ingen
Oxcarbazepin	Ingen	Ingen (monohydroxyderivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Ingen
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Ingen dosjustering krävs	Ingen [a] AUC 20 % ↑ [a] C_{max} 20 % ↑
Pregabalin	Data saknas	Ingen

[a] baserat på en studie som inbegriper administrering av en supraterapeutisk dos av brivaracetam om 400 mg/dag

Antiepileptika som administrerades samtidigt	Antiepileptikas påverkan på plasmakoncentrationen av brivaracetam	Brivaracetams påverkan på plasmakoncentrationen av antiepileptika
Topiramat	Ingen	Ingen
Valproatsyra	Ingen	Ingen
Zonisamid	Data saknas	Ingen
[a] baserat på en studie som inbegriper administrering av en supraterapeutisk dos av brivaracetam om 400 mg/dag		

Karbamazepin
Brivaracetam är en måttlig reversibel hämmare av epoxidhydrolas vilket resulterar i en ökad koncentration av karbamazepinepoxid, en aktiv metabolit av karbamazepin. I kontrollerade kliniska studier ökade plasmakoncentrationen av karbamazepinepoxid med i genomsnitt 37 %, 62 % och 98 % med liten variabilitet vid brivaracetamdoser på respektive 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag. Inga säkerhetsrisker observerades. Det observerades ingen additiv effekt av brivaracetam och valproat på AUC för karbamazepinepoxid.

Orala preventivmedel

Samtidig administrering av brivaracetam (100 mg/dag) med ett oralt preventivmedel innehållande etinylestradiol (0,03 mg) och levonorgestrel (0,15 mg) påverkade inte farmakokinetiken hos någon av substanserna. När 400 mg/dag brivaracetam (två gånger den rekommenderade maximala dygnsdosen) gavs samtidigt med ett oralt preventivmedel innehållande etinylestradiol (0,03 mg) och levonorgestrel (0,15 mg) observerades en minskning av AUC för

östrogen och gestagen med respektive 27 % och 23 %, utan att hämningen av ägglossningen påverkades. Det var i allmänhet ingen förändring i koncentrationstidsprofilerna av de endogena markörerna estradiol, progesteron, luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och sexualhormonbindande globulin (SHBG).

Graviditet

Läkare bör diskutera familjeplanering och preventivmedel med kvinnor i fertil ålder som tar brivaracetam. Om en kvinna bestämmer sig för att bli gravid ska användningen av brivaracetam noggrant omprövas.

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet
För alla antiepileptika har det visat sig att hos barn till kvinnor som behandlats mot epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % i den allmänna befolkningen. I den behandlade populationen har en ökning av missbildningar vid polyterapi noterats. I vilken utsträckning behandlingen och/eller den underliggande sjukdomen orsakar detta har dock inte klarlagts. Utsättning av behandling med anitepileptika kan leda till försämring av sjukdomen, vilket kan vara skadligt för modern och fostret.

Risker relaterade till brivaracetam
Det finns en begränsad mängd data från användning av brivaracetam hos gravida kvinnor. Det finns inga uppgifter om passage över placenta hos människa men det har visats att brivaracetam lätt passerar placenta hos råttor (se

avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd. Djurstudier har inte visat någon teratogen potential hos brivaracetam (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter).

I kliniska studier har brivaracetam, vid användning som tilläggsbehandling till karbamazepin, inducerat en dosrelaterad ökning i koncentrationen av karbamazepins aktiva metabolit, karbamazepinepoxid (se avsnitt Interaktioner). Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra den kliniska betydelsen av denna effekt under graviditet.

Som en försiktighetsåtgärd bör brivaracetam inte användas under graviditet såvida det inte är kliniskt nödvändigt dvs om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Brivaracetam utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om antingen amningen eller behandling med brivaracetam ska avbrytas, med hänsyn tagen till nyttan av läkemedlet för modern. Vid samtidig administrering av brivaracetam och karbamazepin kan mängden karbamazepinepoxid som utsöndras i bröstmjölken öka. Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra den kliniska betydelsen.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av brivaracetam på fertilitet finns tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt av brivaracetam på fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Brivaracetam har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av eventuella skillnader i individuell känslighet kan vissa patienter uppleva sömnighet, yrsel och andra symtom relaterade till centrala nervsystemet (CNS). Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda andra potentiellt farliga maskiner tills de känner till hur brivaracetam påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (>10 %) vid behandling med brivaracetam var: somnolens (14,3 %) och yrsel (11,0 %). De var vanligtvis milda till måttliga i intensitet. Sömnighet och trötthet rapporterades med en högre incidens vid ökande dos.

Frekvensen av terapiavbrott på grund av biverkningar var 3,5 %, 3,4 % och 4,0 % för patienter som randomiserats till brivaracetam vid doser om 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag och 1,7 % för patienter som randomiserats till placebo. De biverkningar som oftast resulterade i avbrott i behandlingen med brivaracetam var yrsel (0,8 %) och kramper (0,8 %).

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierats genom granskning av säkerhetsdatabasen för tre placebokontrollerade studier med fast dos av brivaracetam hos patienter ≥ 16 år, efter organsystem och frekvens.
Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organklass	Frekvens	Biverkningar i kliniska studier
Infektioner och infestationer	Vanliga	Influensa
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet typ I
Ämnesomsättning och nutritionsstörningar	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Depression, ångest, insomni, irritabilitet
	Mindre vanliga	Självmordstankar, psykotiska störningar, aggression, agitation
Störningar i nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, somnolens
	Vanliga	Kramp, svindel
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Infektioner i de övre luftvägarna, hosta
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar, förstoppning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni har rapporterats hos 0,5 % (6/1 099) av brivaracetam-patienterna och hos 0 % (0/459) av placebo -patienterna. Fyra av dessa patienter hade minskat neutrofilantal vid baseline och fick ytterligare minskning av neutrofila granulocyt er efter påbörjad behandling med brivaracetam. Inget av dessa 6 fall av neutropeni var allvarliga, krävde någon speciell behandling eller ledde till utsättande av brivaracetam och ingen hade relaterade infektioner.

Självmordstankar har rapporterats hos 0,3 % (3/1 099) av brivaracetam-patienterna och hos 0,7 % (3/459) av placebo -patienterna. I kliniska korttidsstudier av brivaracetam för epilepsi -patienter fanns det inga fall av självmord eller självmordsförsök. Dock har båda biverkningarna rapporterats i icke-blindade uppföljningsstudier (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Reaktioner som tyder på omedelbar (typ I) överkänslighet har rapporterats hos ett litet antal brivaracetam-patienter (9/3 022) under klinisk utveckling.

Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil för brivaracetam som observerats hos barn från 1 månads ålder överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna. I de öppna och okontrollerade långtidsstudierna rapporterades självmordstankar hos 4,7 % av pediatriska patienter (bedömt hos pediatriska patienter från 6 år och uppåt, vanligare hos ungdomar), jämfört med 2,4 % av vuxna

och beteendestörningar rapporterades hos 24,8 % av pediatriska patienter jämfört med 15,1 % av vuxna. Flertalet biverkningar var lindriga till måttliga i intensitet, var inte allvarliga och ledde inte till utsättning av studieläkemedlet. Ytterligare en biverkning som rapporterades hos barn var psykomotorisk överaktivitet (4,7 %).

Inget specifikt mönster av biverkningar identifierades hos barn från 1 månad till < 4 år jämfört med äldre pediatriska åldersgrupper. Ingen signifikant säkerhetsinformation identifierades som tydde på en ökad förekomst av en viss biverkning i denna åldersgrupp. Eftersom tillgängliga data för barn under 2 års ålder är begränsade är brivaracetam inte indicerat för denna åldersgrupp. Det finns begränsad mängd kliniska data tillgängliga gällande nyfödda barn.

Äldre patienter

Av de 130 äldre patienter som inkluderades i fas 2/3 utvecklingsprogrammet för brivaracetam (varav 44 med epilepsi) var 100 patienter 65-74 år och 30 patienter var 75-84 år. Säkerhetsprofilen hos äldre patienter tycks vara likartad den som observerats hos yngre vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom

Det finns begränsad klinisk erfarenhet från överdosering med brivaracetam hos människa. Sömnighet och yrsel har rapporterats hos en frisk individ som tagit en engångsdos på 1 400 mg brivaracetam.
Följande biverkningar har rapporterats vid överdosering av brivaracetam: illamående, vertigo, balansstörning, ångest, trötthet, irritabilitet, aggression, insomni, depression och självmordstankar, efter att läkemedlet godkänts. I allmänhet överensstämde biverkningarna i samband med överdosering av brivaracetam med de kända biverkningarna.

Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med brivaracetam. Behandling av en överdos bör omfatta allmänna understödjande åtgärder. Eftersom mindre än 10 % av brivaracetam utsöndras i urinen, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka utsöndringen av brivaracetam (se avsnitt Farmakokinetik).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Brivaracetam visar en hög och selektiv affinitet för det synaptiska vesikelproteinet 2A (SV2A), ett transmembranellt glykoprotein som återfinns på presynaptisk nivå i nervceller och endokrina celler. Även om den exakta rollen för detta protein inte är klarlagt har det visats modulera exocytos av neurotransmittorer. Bindningen till SV2A tros vara den primära mekanismen för brivaracetams antikonvulsiva effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av brivaracetam som tilläggsbehandling vid partiella anfall fastställdes i 3 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska multicenterstudier med patienter 16 år och äldre där brivaracetam gavs med en fast dosering. Den dagliga dosen av brivaracetam varierade från 5 till 200 mg/dag i dessa studier. Alla studier hade en 8 veckors referensperiod (baseline) följt av en 12 veckors behandlingsperiod utan upptitrering. 1 558 patienter fick studieläkemedel varav 1 099 erhöll brivaracetam. För att få delta i studierna krävdes att patienterna hade okontrollerade partiella anfall trots behandling med antingen en eller två samtidiga antiepileptika. Patienterna var tvungna att ha haft minst 8 partiella anfall under referensperioden. De primära effektmåtten i fas 3-studierna var den procentuella minskningen av frekvensen partiella anfall jämfört med placebo samt 50 % responsfrekvens som baseras på 50 % minskning av frekvensen partiella anfall från baseline.
De vanligaste använda antiepileptika vid tidpunkten för inklusion i studien var karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproat (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramat (13,5 %), fenytoin

(10,2 %) och levetiracetam (9,8 %). Medianen av anfallsfrekvens vid baseline för de 3 studierna var 9 anfall per 28 dagar. Patienterna hade en medelduration av epilepsi på cirka 23 år. Effektmåtten sammanfattas i tabell 2. Totalt sett var brivaracetam effektivt som tilläggsbehandling vid partiella anfall vid doser mellan 50 mg/dag och 200 mg/dag hos patienter som var 16 år och äldre.

Tabell 2: Viktiga effektmått för frekvens av partiella anfall per 28 dagar

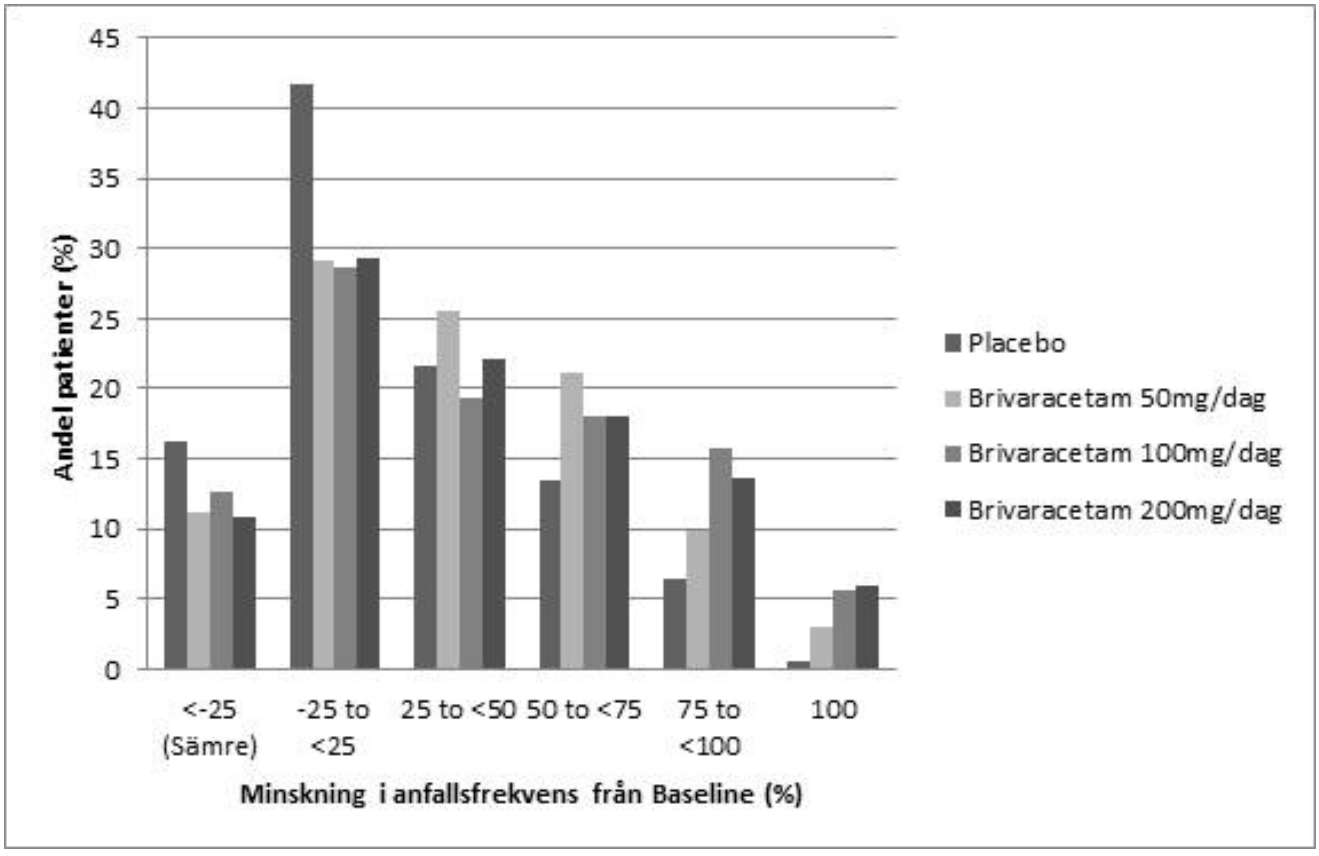
Studie	**Placebo**	**Brivaracetam** * Statistiskt signifikant (p-värde)		
		50 mg/dag	**100 mg/dag**	**200 mg/dag**
Studie N01253(1)				
	n = 96	n = 101		
50 % respon sfrekvens	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuell minskning jä mfört med pl acebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252(1)				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 %respons frekvens	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0(2) (p=0,023)	~
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5(2) (p=0,010)	~

Studie	Placebo	Brivaracetam * Statistiskt signifikant (p-värde)		
		50 mg/dag	100 mg/dag	200 mg/dag
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % responsfrekvens	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuell minskning jämfört med placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)
n = randomiserade patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet ~ Dosen studerades inte * Statistiskt signifikant (1) Omkring 20 % av patienterna behandlades samtidigt med levetiracetam (2) Det primära effektmåttet för studie N01252 nådde inte statistisk signifikans baserat på det sekventiella testförfarandet. Dosen 100 mg/dag var nominellt signifikant.				

I de kliniska studierna minskade anfallsfrekvensen jämfört med placebo mer med dosen 100 mg/dag än med 50 mg/dag. Bortsett från en dos-beroende ökning i incidens av somnolens och utmattning hade brivaracetam 50 mg/dag och 100 mg/dag en likartad säkerhetsprofil, inklusive CNS-relaterade biverkningar och vid långvarig användning.

Figur 1 visar andelen patienter (patienter med samtidig behandling med leviracetam exkluderade) indelat per kategori med minskad anfallsfrekvens från baseline per 28 dagar för alla tre studierna. Patienter med mer än 25 % ökning av anfallsfrekvens visas till vänster som "sämre". Patienter med en procentuell minskning av frekvens partiella anfall från baseline visas i de 4 kategorierna till höger. Procentandelen patienter med minst 50 % minskning i anfallsfrekvens var 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, och 37,8 % för placebo, 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag.

Figur 1: Andel patienter per kategori av behandlingssvar för brivaracetam och placebo under 12 veckor för alla tre dubbel-blindade pivotala kliniska studierna.



I en poolad analys av de tre pivotala kliniska studierna observerades inga skillnader i effekt (mätt som 50 % svarsfrekvens) inom dosintervallet 50 mg/dag till 200 mg/dag när brivaracetam kombinerades med inducerande eller icke-inducerande antiepileptika. I de kliniska studierna var 2,5 %

(4/161), 5,1 % (17/332) och 4,0 % (10/249) av de patienter som fick brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag anfallsfria under den 12 veckor långa behandlingsperioden jämfört med 0,5 % (2/418) som fick placebo.

Förbättring av medianen av den procentuella reduktionen av anfallsfrekvens per 28 dagar har observerats hos patienter med typ IC anfall (sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall) vid baseline som behandlats med brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) och 82,1 % (n=75) av patienterna på brivaracetam 50 mg/dag, 100 mg/dag respektive 200 mg/dag jämfört med placebo 33,3 % (n=115)).

Effekten av brivaracetam i monoterapi har inte fastställts. Brivaracetam rekommenderas inte för användning i monoterapi.

Behandling med levetiracetam

I två randomiserade, placebokontrollerade, kliniska fas 3-studier administrerades levetiracetam som samtidigt antiepileptikum till omkring 20 % av patienterna. Även om antalet patienter var begränsat, observerades det ingen förbättring med brivaracetam jämfört med placebo hos patienter som samtidigt behandlades med levetiracetam vilket kan bero på konkurrens vid bindningsstället på SV2A. Inga ytterligare säkerhets- eller tolerabilitetsproblem observerades.

I en tredje studie påvisade en i förväg specificerad analys effekt jämfört mot placebo för 100 mg/dag och 200 mg/dag hos patienter som tidigare exponerats för levetiracetam. Den lägre effekt som observerades för dessa patienter jämfört med levetiracetam-naiva

patienter berodde troligen på att ett större antal antiepileptika använts tidigare och en högre anfallsfrekvens vid baseline.

Äldre (65 år och äldre)
De tre pivotala dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna inkluderade 38 äldre patienter mellan 65 och 80 år. Även om data är begränsade, var effekten jämförbar med den hos yngre personer.

Icke-blindade uppföljningsstudier
Baserat på alla studier har 81,7 % av de patienter som fullföljde de randomiserade studierna inkluderats i de långsiktiga icke-blindade uppföljningsstudierna. Från och med inklusion i de randomiserade studierna var 5,3 % av patienterna som exponerades för brivaracetam under 6 månader (n = 1 500) anfallsfria jämfört med 4,6 % och 3,7 % för patienter som exponerats under 12 månader (n = 1 188) respektive 24 månader (n = 847). Då en hög andel av patienterna (26 %) inte fullföljde de icke-blindade studierna på grund av bristande effekt kan dock ett urvalsfel ha inträffat, eftersom patienterna som fullföljde studien svarade bättre än de som avbröt sitt deltagande i förtid.
Säkerhetsprofilen för patienter som följdes i icke-blindade uppföljningsstudier upp till 8 år liknade den som observerades i placebokontrollerade korttidsstudier.

Pediatrisk population

Hos barn i åldern 2 år och äldre har partiella anfall en patofysiologi som liknar anfallen hos ungdomar och vuxna. Erfarenhet med epilepsiläkemedel talar för att resultaten av effektstudier gjorda på vuxna kan extrapoleras till barn ner till 2 års ålder under

förutsättning att den pediatriska dosanpassningen har tillämpats och säkerhet har uppvisats (se avsnitt Farmakokinetik och Biverkningar). Doser för patienter från 2 års ålder definierades utifrån viktbaserade dosanpassningar som har skapats för att uppnå liknande plasmakoncentrationer som de som observerades hos vuxna som tog verksamma doser (avsnitt Farmakokinetik).

En okontrollerad, öppen långtidsstudie om säkerheten inkluderade barn (från 1 månads ålder till under 16 år) som fortsatte behandlingen efter att ha avslutat den farmakokinetiska studien (se avsnitt Farmakokinetik), barn som fortsatte behandlingen efter att ha avslutat den intravenösa (i.v.) säkerhetsstudien och barn som direkt inkluderades i säkerhetsstudien. Barn som inkluderades direkt fick en startdos på 1 mg brivaracetam/kg/dag och beroende på respons och tolerans ökades dosen upp till 5 mg/kg/dag genom en fördubbling av dosen med en veckas mellanrum. Inget barn fick en dos som var större än 200 mg/dag. För barn som vägde 50 kg eller mer var startdosen 50 mg brivaracetam/dag och beroende på respons och tolerans ökades dosen upp till max 200 mg/dag genom en ökning med 50 mg/dag en gång i veckan.

I de sammanslagna öppna säkerhets- och farmakokinetiska studierna med tilläggsbehandling har 186 barn med partiella anfall i åldersintervallet från 1 månad till < 16 år fått brivaracetam, av vilka 149 barn har behandlats i ≥ 3 månader, 138 barn i ≥ 6 månader, 123 barn i ≥ 12 månader, 107 barn i ≥ 24 månader och 90 barn i ≥ 36 månader.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för brivaracetam för en eller flera subgrupper av den pediatriska populationen med epilepsi med

partiella anfall (se avsnitt Dosering för information om pediatrisk användning).

Farmakokinetik

Brivaracetam filmdragerade tabletter, oral lösning och lösning för intravenös injektion visar samma AUC, medan den maximala plasmakoncentrationen är något högre efter intravenös administrering. Brivaracetam uppvisar linjär och tidsoberoende farmakokinetik med låg intra- och inter-individuell variabilitet och har egenskaper som fullständig absorption, mycket låg proteinbindning, renal utsöndring efter omfattande metabolism, och farmakologiskt inaktiva metaboliter.

Absorption

Brivaracetam absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering och den absoluta biotillgängligheten är cirka 100 %. Median t_{max} för tabletter som tagits utan mat är 1 timme (t_{max} intervallet är 0,25 till 3 timmar).
Samtidigt intag av en fettrik måltid bromsade absorptionsgraden (median t_{max} = 3 timmar) och minskade den maximala plasmakoncentrationen (37 % lägre) av brivaracetam, medan absorptionsgraden förblev oförändrad.

Distribution

Brivaracetam är svagt bunden (≤20 %) till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är 0,5 l/kg, ett värde som ligger nära det för det totala kroppsvattnet.
På grund av dess lipofilicitet (Log P) har brivaracetam hög cellmembranpermeabilitet.

Metabolism

Brivaracetam metaboliseras primärt genom hydrolys av amidgruppen för att bilda motsvarande karboxylsyra (cirka 60 % metabolism) och i andra hand genom hydroxylering på propyl-sidokedjan (cirka 30 % eliminering). Hydrolysen av amidgruppen som leder till karboxylsyremetaboliten (34 % av dos en i urin) stöds av hepatisk och extrahepatisk amidas. *In vitro* är hydroxylering av brivaracetam primärt medierad av CYP2C19. Båda metaboliterna metaboliseras ytterligare och bildar en gemensam hydroxylerad syra, som huvudsakligen bildas genom hydroxylering av propyl-sidokedjan på karboxylsyrametaboliten (huvudsakligen av CYP2C9). Hos människor som har ineffektiva mutationer av CYP2C19 är produktionen *in vivo* av hydroxmetaboliten 10-faldigt minskad medan brivaracetam själv ökar med 22 % eller 42 % hos individer med en eller båda allelerna muterade. De tre metaboliterna är inte farmakologiskt aktiva.

Eliminering

Brivaracetam elimineras främst genom metabolism och utsöndring i urinen. Mer än 95 % av dosen, inklusive metaboliter, utsöndras i urinen inom 72 timmar efter intag. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i feces och mindre än 10 % av brivaracetam utsöndras oförändrat i urinen. Den terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) är ca 9 timmar. Total plasmaclearance hos patienter uppskattades till 3,6 l/timme.

Linjäritet

Farmakokinetiken är dosproportionell från 10 till åtminstone 600 mg.

Läkemedelsinteraktioner

Brivaracetam elimineras via flera olika vägar, inklusive renal utsöndring, icke-CYP-medierad hydrolys och CYP-medierade oxidationer. *In vitro* är brivaracetam inte ett substrat för humant P-glykoprotein (P-gp), MRP (Multidrug Resistance Proteins) 1 och 2, och sannolikt inte organisk anjonisk transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) och OATP1B3.
In vitro-analyser visade att brivaracetams disposition inte bör påverkas signifikant av CYP-hämmare (t ex CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4).

In vitro var brivaracetam inte någon hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 eller transportörerna P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OCT1 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* inducerade brivaracetam inte CYP1A2.

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)
I en studie på äldre patienter (65 till 79 år, med kreatininclearance 53-98 ml/min/1,73 m^2) som fick brivaracetam 400 mg/dag två gånger dagligen var halveringstiden för brivaracetam i plasma 7,9 timmar och 9,3 timmar i grupperna 65 till 75 år respektive >75 år. Steady-state plasmaclearance för brivaracetam (0,76 ml/min/kg) liknar den hos unga friska män (0,83 ml/min/kg) (se avsnitt Dosering).

Nedsatt njurfunktion
En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m² och inte dialyskrävande) visade att plasma AUC för brivaracetam var måttligt förhöjd (+21 %) jämfört med friska kontroller, medan AUC av syra-, hydroxi- och hydroxisyra-metaboliterna ökade 3-, 4-, respektive 21-faldigt. Renal utsöndring av dessa icke aktiva metaboliter minskade 10-faldigt. Hydroxisyrametaboliten visade sig inte ha några säkerhetsproblem i icke-kliniska studier. Brivaracetam har inte studerats hos patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt Dosering).

Nedsatt leverfunktion
En farmakokinetisk studie på patienter med levercirros (Child-Pugh klass A, B och C) visade liknande ökningar i exponering för brivaracetam oavsett sjukdomens svårighetsgrad (50 %, 57 % respektive 59 %), i förhållande till matchade friska kontroller (se avsnitt Dosering).

Kroppsvikt
En 40 %-ig minskning av steady-state plasmakoncentrationen har beräknats över ett kroppsviktsintervall från 46 kg till 115 kg. Detta anses dock inte vara en kliniskt relevant skillnad.

Kön
Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för brivaracetam beroende på kön.

Etnicitet

Farmakokinetiken för brivaracetam påverkades inte nämnvärt av etnisk härkomst (kaukasisk, asiatisk) i en populationsfarmakokinetisk modellering från epilepsipatienter. Antalet patienter med annan etnisk bakgrund var begränsad.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

EC50 (brivaracetam plasmakoncentration motsvarande 50 % av den maximala effekten) uppskattades till 0,57 mg/l. Denna plasmakoncentration är strax över medianexponering som erhålls efter brivaracetamdoser på 50 mg/dag. Ytterligare sänkning av anfallsfrekvensen erhålls genom att öka dosen till 100 mg/dag och når en platå vid 200 mg/dag.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie med en 3-veckors utvärderingsperiod och en fast upptitrering i 3 steg en gång i veckan med användning av brivaracetam oral lösning utvärderades 99 försökspersoner i åldrarna 1 månad till < 16 år. Brivaracetam gavs med veckovisa dosökningar om ungefär 1 mg/kg/dag, 2 mg/kg/dag och 4 mg/kg/dag. Alla doser anpassades efter kroppsvikt och överskred inte en maximal dos på 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag. Vid slutet av utvärderingsperioden kan försökspersonerna ha varit lämpliga att delta i en långtidsuppföljningsstudie och fortsätta med den senaste dosen de fick (se avsnitt Biverkningar). Plasmakoncentrationerna visade sig vara dosproportionella i alla åldersgrupper. Populationsfarmakokinetisk modellering utfördes baserat på sparsamma plasmakoncentrationsdata som samlades in under den 3 veckor långa farmakokinetiska studien och den pågående långtidsuppföljningsstudien. 232 pediatriska patienter i

åldern 2 månader till 17 år med epilepsi togs med i analysen. Analysen visade att doser på 5,0 mg/kg (kroppsvikt 10–20 kg) och 4,0 mg/kg (kroppsvikt 20–50 kg) gav samma genomsnittliga steady-state-plasmakoncentration som hos vuxna som fick 200 mg/dag. Uppskattad plasmaclearance var 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h och 3,19 l/h hos barn som vägde 10 kg, 20 kg, 30 kg respektive 50 kg. Som jämförelse uppskattades plasmaclearance till 3,58 l/h hos vuxna patienter (70 kg kroppsvikt). För närvarande finns inga kliniska data för nyfödda.

Prekliniska uppgifter

I säkerhetsfarmakologiska studier var de dominerande effekterna CNS-relaterade (främst övergående CNS depression och minskad spontan rörelseaktivitet) och sågs vid multiplar (mer än 50 gånger) av den farmakologiskt aktiva dosen 2 mg/kg brivaracetam. Inlärning och minnesfunktion påverkades inte.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier, men som observerats i toxikologiska studier med upprepade doser hos hund vid en exponeringsnivå nära klinisk plasma-AUC, var leverförändringar (främst porfyri). Emellertid tyder toxikologiska data gällande brivaracetam och en strukturellt besläktad förening på att de leverförändringar som observerats hos hund uppkommit genom mekanismer som inte är relevanta för människor. Inga negativa leverförändringar sågs hos råtta och apa efter kronisk administrering av brivaracetam vid 5 och 42 gånger den kliniska AUC-exponeringen. Hos apa sågs tecken på CNS-påverkan (prostration, förlust av balans, klumpiga rörelser) vid 64 gånger den kliniska C_{max}. Dessa effekter var mindre uppenbara över tid.

Genotoxicitetsstudier har inte visat någon mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogenicitetsstudier indikerade inte någon onkogen potential hos råtta, medan en ökad incidens av hepatocellulära tumörer hos hanmöss anses vara resultatet av en icke-genotoxisk verkningsmekanism kopplad till en fenobarbiton-liknande induktion av leverenzym, vilket är ett känt fenomen specifikt för gnagare.

Brivaracetam påverkade inte manlig eller kvinnlig fertilitet och har inte visat någon teratogen potential i varken råtta eller kanin. Embryotoxicitet observerades hos kaniner vid en för modern toxisk dos av brivaracetam med en exponeringsnivå 8 gånger större än den kliniska AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad dos. Hos råtta passerar brivaracetam lätt placenta och utsöndras i mjölk hos digivande råttor med koncentrationer i mjölk motsvarande moderns plasmanivåer.

Brivaracetam visade inte någon beroendepotential hos råttor.

Studier av juvenila djur

Hos unga råttor inducerade brivaracetam vid exponeringsnivåer 6 till 15 gånger den kliniska AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad dos utvecklingsrelaterade negativa effekter (dvs dödlighet, kliniska symtom, minskad kroppsvikt och lägre hjärnvikt). Det fanns inga negativa effekter på CNS-funktion, neuropatologisk undersökning och histopatologisk undersökning av hjärnan. Hos unga hundar liknade förändringarna som brivaracetam inducerade vid exponering 6 gånger den kliniska AUC dem som observerats hos vuxna djur. Det observerades inga negativa effekter i någon av standardmätpunkterna för utveckling och mognad.

Innehåll

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg respektive 100 mg brivaracetam samt , kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, betadex, vattenfri laktos, magnesiumstearat

10 mg filmdragerade tabletter innehåller: 88 mg laktos, poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), Makrogol (3350), talk.

25 mg filmdragerad tablett: 94 mg laktos, poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), Makrogol (3350), talk, järnoxid gul (E172), järnoxid svart (E172).

50 mg filmdragerade tabletter: 189 mg laktos, poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), Makrogol (3350), talk, järnoxid gul (E172), järnoxid röd (E172).

75 mg filmdragerade tabletter: 283 mg laktos, poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), Makrogol (3350), talk, järnoxid gul (E172), järnoxid röd (E172), järnoxid svart (E172).

100 mg filmdragerade tabletter: 377 mg laktos, poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), Makrogol (3350), talk, järnoxid gul (E172), järnoxid svart (E172).

Miljöpåverkan

Brivaracetam

Miljörisk: Användning av brivaracetam har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Brivaracetam är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Brivaracetam har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/l) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.5*10^{-6}$ *A*(100-R)

PEC = $1.41 * 10^{-3}$ µg/l

Where:
A = 9.42 kg (total sold amount API in Sweden 2020, data from IQVIA)
R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)
P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^{6}$
V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (Ref II)
D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (Ref II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies
Chronic toxicity
Algae *(Pseudokirchneriella subcapitata):*
NOEC 3 days (growth inhibition) = 100 000 µg/l
(Protocol: OECD 201)
(Ref I)

Crustacean *(Daphnia magna):*
NOEC 21 days (reduction in reproduction) = 100 000 µg/l
(Protocol: OECD 211)
(Ref I)

Fish *(Pimephales promelas):*
NOEC 35 days (lethality and developmental effect) = 10 000 µg/l
(Protocol: OECD 210)
(Ref I)

Other ecotoxicity data:
PNEC = 1 000 µg/l
(The PNEC (µg/l) = 10 000/10 using results from the most sensitive chronic toxicity endpoint and an assessment factor of 10 (”long-term results from at least three species representing three trophic levels,” [Ref II, Table R.10-4]). The most sensitive species was the fish, *Pimephales promelas* for which the NOEC used was 10 000 µg/l.)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $1.41 * 10^{-3}/1\ 000 = 1.41 * 10^{-6}$, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1. Results show that the use of brivaracetam most likely results in insignificant environmental risk. However, since this is a theoretical value the standard environmental phrase to be used is: *“Use of brivaracetam has been considered to result in insignificant environmental risk”*

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: brivaracetam showed < 60 % degradation over 10 days (protocol: OECD 301B) (Ref I)

Brivaracetam did not pass the ready degradation test and since there is no information available on grade of mineralisation the phrase: *”brivaracetam is potentially persistent.”* should be used.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient

Log P_{ow} = 1.5 at pH 7 (Protocol: OECD 117) (Ref I)

Justification for chosen bioaccumulation phrase:

Since log P_{ow} < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (Metabolism)

Brivaracetam is excreted 5-10 % as parent compound and 3 major metabolites have been identified. The metabolites are pharmacologically inactive. (Ref I)

References

I. Briviact Assessment report EMA/CHMP/822086/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_
II. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment, version 3.0 Feb 2016.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Förvaring
Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Hantering
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation
Filmdragerad tablett 10 mg vita till benvita, runda, filmdragerade tabletter med diametern 6,5 mm och ”u10” präglat på ena sidan
14 tablett(er) blister, 347:68, (F)
Filmdragerad tablett 25 mg gråa, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 8,9 mm x 5,0 mm med ”u25” präglat på ena sidan
56 tablett(er) blister, 1246:28, (F)
Filmdragerad tablett 50 mg gula, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 11,7 mm x 6,6 mm med ”u50” präglat på ena sidan
56 tablett(er) blister, 1246:28, (F)
Filmdragerad tablett 75 mg lila, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 13,0 mm x 7,3 mm med ”u75” präglat på ena sidan
56 tablett(er) blister, 1246:28, (F)
Filmdragerad tablett 100 mg grön-gråa, ovala filmdragerade tabletter med dimensionerna 14,5 mm x 8,1 mm med ”u100” präglat på ena sidan
56 tablett(er) blister, 1246:28, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Filmdragerad tablett 25 mg
Filmdragerad tablett 50 mg

Filmdragerad tablett 75 mg

Filmdragerad tablett 100 mg