

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film  
Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film  
Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film  
Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film  
Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di brivaracetam.

### Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di brivaracetam.

### Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di brivaracetam.

### Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di brivaracetam.

### Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di brivaracetam.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

#### Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 88 mg di lattosio.

#### Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 25 mg contiene 94 mg di lattosio.

#### Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 50 mg contiene 189 mg di lattosio.

#### Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 75 mg contiene 283 mg di lattosio.

#### Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 377 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

#### Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, di forma tonda, di 6,5 mm di diametro e con impresso “u10” su un lato.

#### Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore grigio, di forma ovale, con dimensioni di 8,9 per 5,0 mm e con impresso “u25” su un lato.

#### Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo, di forma ovale, con dimensioni di 11,7 per 6,6 mm e con impresso “u50” su un lato.

#### Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore viola, di forma ovale, con dimensioni di 13,0 per 7,3 mm e con impresso “u75” su un lato.

#### Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore grigio-verde, di forma ovale, con dimensioni di 14,5 per 8,1 mm e con impresso “u100” su un lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Nubriveo è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in soggetti adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età con epilessia.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

Il medico deve prescrivere la formulazione ed il dosaggio più appropriati in base al peso e alla dose.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età è riassunta nella tabella seguente. La dose deve essere somministrata suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

<b>Dose iniziale raccomandata</b>	<b>Dose di mantenimento raccomandata</b>	<b>Intervallo di dosaggio terapeutico*</b>
<b>Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti</b>		
50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die
<b>Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg</b>		
1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 – 4 mg/kg/die
<b>Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg</b>		
1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 – 5 mg/kg/die

\* In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace.

\*\* In base alla valutazione della necessità di controllare le crisi da parte del medico

#### *Adulti*

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg/die o di 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di ridurre le crisi rispetto ai potenziali effetti indesiderati. In base alla risposta individuale del paziente e alla tollerabilità, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace da 50 mg/die a 200 mg/die.

#### *Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg*

La dose iniziale raccomandata è 50 mg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 100 mg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 50 mg/die e 200 mg/die.

#### *Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg*

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 4 mg/kg/die.

#### *Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg*

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2,5 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2,5 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 5 mg/kg/die.

#### *Dimenticanza della dose*

Se i pazienti hanno dimenticato una o più dosi, si raccomanda che prendano una singola dose non appena se ne ricordino e che prendano la dose successiva alla solita ora al mattino o alla sera. Questo può evitare che la concentrazione plasmatica di brivaracetam scenda al di sotto del livello di efficacia e può prevenire il verificarsi di un aumento della frequenza delle crisi epilettiche.

#### *Interruzione del trattamento*

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età superiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta gradualmente, scalando la dose giornaliera di 50 mg ogni settimana.

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età inferiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta non oltre la metà della dose ogni settimana, sino a raggiungere la dose di 1 mg/kg/die (in pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg) o di 50 mg/die (in pazienti di peso corporeo pari o superiore a 50 kg).

Dopo 1 settimana di trattamento a 50 mg/die, si raccomanda una settimana finale di trattamento alla dose di 20 mg/die.

## Popolazioni speciali

### *Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni è limitata.

### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Brivaracetam non è raccomandato in pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi, a causa della mancanza di dati.

In base ai dati negli adulti, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale. Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione renale.

### *Compromissione epatica*

L'esposizione a brivaracetam è risultata aumentata nei pazienti adulti con malattia epatica cronica.

In pazienti con compromissione epatica, le seguenti dosi modificate, somministrate suddivise in 2 dosi, a circa 12 ore di distanza, sono raccomandate in tutti gli stadi di compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione epatica.

<b>Età e peso corporeo</b>	<b>Dose iniziale raccomandata</b>	<b>Dose massima giornaliera raccomandata</b>
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti	50 mg/die	150 mg/die
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg	1 mg/kg/die	3 mg/kg/die
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg	1 mg/kg/die	4 mg/kg/die

### *Pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni*

L'efficacia di brivaracetam in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non è stata ancora stabilita.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

## Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di brivaracetam devono essere assunte per via orale e inghiottite intere con del liquido e possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). I pazienti che non sono in grado di inghiottire le compresse intere o i pazienti per i quali la dose non può essere raggiunta con l'uso di compresse intere devono assumere Nubriveo 10 mg/mL soluzione orale.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con farmaci antiepilettici (FAE), tra cui brivaracetam, in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, eseguiti con FAE ha anche evidenziato un lieve incremento

del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con brivaracetam. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui dovessero emergere segni di ideazione o comportamento suicidari. Vedere anche paragrafo 4.8, dati pediatrici.

#### Compromissione epatica

Ci sono dati clinici limitati sull'uso di brivaracetam in pazienti con compromissione epatica preesistente. Si raccomandano aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Eccipienti

##### *Intolleranza al lattosio*

Le compresse rivestite con film di brivaracetam contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

##### *Contenuto di sodio*

Le compresse rivestite con film di brivaracetam contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi formali d'interazione solo negli adulti.

#### Interazioni farmacodinamiche

##### *Trattamento concomitante con levetiracetam*

Negli studi clinici, benché i numeri fossero limitati, non c'è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti che assumevano contemporaneamente levetiracetam. Non è stato osservato alcun ulteriore problema di sicurezza o tollerabilità (vedere paragrafo 5.1).

##### *Interazione con l'alcol*

In uno studio di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra brivaracetam in dose singola da 200 mg ed etanolo 0,6 g/L in infusione continua in soggetti sani, non è risultata alcuna interazione farmacocinetica, ma brivaracetam raddoppiava all'incirca l'effetto dell'alcol sulla funzione psicomotoria, sull'attenzione e sulla memoria. L'assunzione di brivaracetam con l'alcol non è raccomandata.

#### Interazioni farmacocinetiche

##### *Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di brivaracetam*

Dati *in vitro* suggeriscono che brivaracetam ha un basso potenziale di interazione. La principale via di trasformazione di brivaracetam è per idrolisi CYP-indipendente. Una seconda via di trasformazione comporta idrossilazione mediata da CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam possono aumentare in caso di co-somministrazione con forti inibitori di CYP2C19 (ad es. fluconazolo, fluvoxamina), ma il rischio di un'interazione CYP2C19-mediata clinicamente rilevante è considerato basso. Sono disponibili dati clinici limitati che suggeriscono che la co-somministrazione di cannabidiolo può aumentare l'esposizione plasmatica di brivaracetam, probabilmente tramite l'inibizione di CYP2C19, ma la rilevanza clinica è incerta.

### *Rifampicina*

In soggetti sani la somministrazione concomitante con il potente induttore enzimatico rifampicina (600 mg/die per 5 giorni), riduceva l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di brivaracetam del 45%. I medici devono prendere in considerazione un aggiustamento della dose di brivaracetam nei pazienti che iniziano o terminano un trattamento con rifampicina.

### *FAE potenti induttori enzimatici*

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam sono diminuite in caso di somministrazione concomitante con FAE potenti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina), ma non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere tabella 1).

### *Altri induttori enzimatici*

Anche altri potenti induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) possono ridurre l'esposizione sistemica di brivaracetam. Pertanto, l'inizio o la fine di un trattamento con l'erba di San Giovanni deve essere fatto con cautela.

### *Effetti di brivaracetam su altri medicinali*

Brivaracetam, somministrato a dosi di 50 mg/die o 150 mg/die, non aveva alcuna influenza sull'AUC di midazolam (metabolizzato da CYP3A4). Il rischio di interazioni CYP3A4 clinicamente rilevanti è considerato basso.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brivaracetam esercita poca o nessuna inibizione delle isoforme di CYP450, eccetto che per CYP2C19. Brivaracetam può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2C19 (per es. lansoprazolo, omeprazolo, diazepam). Quando testato *in vitro* brivaracetam non induceva CYP1A1/2 ma induceva moderatamente CYP3A4 e CYP2B6. *In vivo* non è stata rilevata alcuna induzione di CYP3A4 (vedere midazolam sopra). L'induzione di CYP2B6 non è stata studiata *in vivo* e brivaracetam può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2B6 (per es. efavirenz). Studi di interazione *in vitro* per determinare i potenziali effetti inibitori sui trasportatori hanno concluso che non vi sono effetti clinicamente rilevanti, eccetto che per OAT3. *In vitro*, brivaracetam inibisce OAT3 con metà della concentrazione massima inibente che risulta 42 volte superiore alla  $C_{max}$  alla dose clinica massima. Brivaracetam 200 mg/die può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3.

### Farmaci antiepilettici

Potenziali interazioni tra brivaracetam (da 50 mg/die a 200 mg/die) e altri FAE sono state studiate in un'analisi aggregata delle concentrazioni plasmatiche del farmaco da tutti gli studi clinici di fase 2-3, in un'analisi farmacocinetica di popolazione di studi di fase 2-3 controllati verso placebo, e in appositi studi di interazione farmaco-farmaco (per i seguenti FAE: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina e topiramato). L'effetto delle interazioni sulla concentrazione plasmatica è riassunto in tabella 1 (l'aumento è indicato come “↑” e la diminuzione come “↓”, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo come “AUC”, la concentrazione massima osservata come “ $C_{max}$ ”).

Tabella 1: Interazioni farmacocinetiche tra brivaracetam e altri FAE

<b>FAE co-somministrati</b>	<b>Influenza dei FAE sulla concentrazione plasmatica di brivaracetam</b>	<b>Influenza di brivaracetam sulla concentrazione plasmatica dei FAE</b>
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C <sub>max</sub> 13 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Carbamazepina - Nessuna Carbamazepina-epossido ↑ (Vedere di seguito) Nessun aggiustamento della dose necessario.
Clobazam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Clonazepam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lacosamide	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lamotrigina	Nessuna	Nessuna
Levetiracetam	Nessuna	Nessuna
Oxcarbazepina	Nessuna	Nessuna (monoidrossi-derivato, MHD)
Fenobarbitale	AUC 19 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna
Fenitoina	AUC 21 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Pregabalin	Nessun dato disponibile	Nessuna
Topiramato	Nessuna	Nessuna
Acido valproico	Nessuna	Nessuna
Zonisamide	Nessun dato disponibile	Nessuna

<sup>a</sup> sulla base di studio che ha comportato la somministrazione di una dose sovratrapeutica di 400 mg/die di brivaracetam

### Carbamazepina

Brivaracetam è un moderato inibitore reversibile della epossido idrolasi, il che determina un aumento della concentrazione di carbamazepina-epossido, un metabolita attivo della carbamazepina. In studi clinici controllati, la concentrazione plasmatica di carbamazepina-epossido aumentava in media del 37 %, del 62 % e del 98 % con poca variabilità, a dosi di brivaracetam, rispettivamente, di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Non sono stati osservati rischi per la sicurezza. Non c'è stato alcun effetto additivo di brivaracetam e valproato sull'AUC di carbamazepina-epossido.

### Contraccettivi orali

La somministrazione concomitante di brivaracetam (100 mg/die) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) non ha influenzato la farmacocinetica di nessuna delle due sostanze. Quando brivaracetam è stato co-somministrato ad una dose di 400 mg/die (il doppio della dose massima giornaliera raccomandata) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), si osservava una riduzione delle AUC di estrogeno e progestinico del 27 % e del 23 %, rispettivamente, senza impatto sulla soppressione dell'ovulazione. Non c'era generalmente alcun cambiamento nei profili concentrazione-tempo dei marcatori endogeni, estradiolo, progesterone, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH), e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).



## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

I medici devono discutere la pianificazione familiare e la contraccezione con le donne in età fertile che assumono brivaracetam (vedere Gravidanza).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, l'uso di brivaracetam deve essere accuratamente rivalutato.

### Gravidanza

#### *Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale*

Per tutti i farmaci antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie di donne in trattamento con epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore al tasso della popolazione generale, che è di circa il 3%. Nella popolazione trattata, è stato osservato un aumento delle malformazioni nelle donne sottoposte a politerapia; tuttavia, non è stato chiarito fino a che punto ciò sia dovuto al trattamento e/o alla condizione preesistente.

L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

#### *Rischio correlato a brivaracetam*

Vi è una quantità limitata di dati derivanti dall'utilizzo di brivaracetam in donne in gravidanza. Non ci sono dati sul trasferimento placentare negli esseri umani, ma nei ratti è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. Studi sull'animale non hanno rilevato alcun potenziale teratogeno di brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

Negli studi clinici brivaracetam è stato utilizzato come terapia aggiuntiva e, quando utilizzato con carbamazepina, ha indotto un aumento dose-dipendente nella concentrazione del suo metabolita attivo, carbamazepina-eossido (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati sufficienti per stabilire la rilevanza clinica di questo effetto in gravidanza.

Come misura precauzionale, brivaracetam non deve essere usato durante la gravidanza a meno che ciò non sia clinicamente necessario (ovvero, se il beneficio per la madre sia nettamente superiore al potenziale rischio per il feto).

### Allattamento

Brivaracetam è escreto nel latte materno umano. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere brivaracetam, tenendo in considerazione il beneficio del medicinale per la madre. In caso di co-somministrazione di brivaracetam e carbamazepina, la quantità di carbamazepina-eossido escreta nel latte materno potrebbe aumentare. Non ci sono dati sufficienti per definirne il significato clinico.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di brivaracetam sulla fertilità nella specie umana. Nei ratti, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità con brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brivaracetam altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa di possibili differenze di sensibilità individuale, alcuni pazienti potrebbero manifestare sonnolenza, capogiro, e altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale (SNC). I pazienti devono essere avvertiti di non guidare un'auto o far funzionare altri macchinari potenzialmente

pericolosi fino a quando non hanno familiarizzato con gli effetti di brivaracetam sulla loro capacità di svolgere queste attività.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (> 10 %) con il trattamento con brivaracetam sono state: sonnolenza (14,3 %) e capogiro (11,0 %). Esse erano solitamente di intensità da lieve a moderata. Sonnolenza e affaticamento sono state riportate con una maggiore incidenza con l'aumentare della dose.

Il tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse è stato del 3,5 %, del 3,4 % e del 4,0 % per i pazienti randomizzati a brivaracetam, rispettivamente, alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die e del 1,7 % per i pazienti randomizzati al placebo. Le reazioni avverse che più frequentemente hanno determinato l'interruzione della terapia con brivaracetam sono state capogiro (0,8 %) e convulsione (0,8 %).

##### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente, le reazioni avverse che sono state identificate sulla base della revisione del database di sicurezza dei tre studi controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni, sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse da studi clinici</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Comune	Influenza
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Non comune	Neutropenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Ipersensibilità di tipo I
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Appetito ridotto
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Depressione, ansia, insonnia, irritabilità
	Non comune	Ideazione suicidaria, disturbo psicotico, aggressività, agitazione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Capogiro, sonnolenza
	Comune	Convulsione, vertigine
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Nausea, vomito, stipsi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Affaticamento

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

La neutropenia è stata riportata nello 0,5 % (6/1099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0 % (0/459) dei pazienti con placebo. Quattro di questi soggetti avevano una ridotta conta dei neutrofilo al basale ed erano andati incontro ad un'ulteriore diminuzione della conta dei neutrofilo dopo aver iniziato il trattamento con brivaracetam. Nessuno dei 6 casi di neutropenia era severo, aveva richiesto qualche specifico trattamento o aveva portato ad interruzione di brivaracetam e nessuno aveva avuto infezioni associate.

L'ideazione suicidaria è stata riportata nello 0,3 % (3/1099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0,7 % (3/459) con placebo. Negli studi clinici a breve termine di brivaracetam in pazienti con epilessia, non ci sono stati casi di suicidio portato a termine né di tentato suicidio; tuttavia entrambi sono stati riportati in studi di estensione in aperto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni indicative di ipersensibilità immediata (di tipo I) sono state riportate durante lo sviluppo clinico in un piccolo numero di pazienti trattati con brivaracetam (9/3022).

#### Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di brivaracetam osservato nei bambini a partire da 1 mese di età è risultato coerente con quello osservato negli adulti. Negli studi in aperto, non controllati, a lungo termine, l'ideazione suicidaria è stata riportata nel 4,7% dei pazienti pediatrici (valutata dai 6 anni in poi, più comune negli adolescenti) rispetto al 2,4% degli adulti e i disturbi del comportamento sono stati riportati nel 24,8% dei pazienti pediatrici rispetto al 15,1% degli adulti. La maggior parte degli eventi era di intensità lieve o moderata, non grave e non ha portato all'interruzione del medicinale sperimentale.

Un'ulteriore reazione avversa riportata nei bambini è stata l'iperattività psicomotoria (4,7%).

Non è stato identificato alcun quadro specifico di evento avverso (AE) nei bambini da 1 mese a meno di 4 anni di età rispetto ai gruppi di età pediatrica maggiore. Non sono state identificate informazioni significative in materia di sicurezza indicanti una incidenza crescente di un particolare AE in questo

gruppo di età. Poiché i dati disponibili in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati, brivaracetam non è indicato in questa fascia di età. I dati clinici disponibili nei neonati sono limitati.

### Anziani

Dei 130 soggetti anziani arruolati nel programma di sviluppo di fase 2/3 di brivaracetam (44 con epilessia), 100 avevano 65-74 anni e 30 avevano 75-84 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti più giovani.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Vi è una limitata esperienza clinica con il sovradosaggio con brivaracetam negli esseri umani. Sonnolenza e capogiro sono stati riportati in un soggetto sano trattato con una singola dose di 1.400 mg di brivaracetam.

Nell'esperienza post-marketing, le seguenti reazioni avverse sono state segnalate a seguito di sovradosaggio di brivaracetam: nausea, vertigini, disturbo dell'equilibrio, ansia, affaticamento, irritabilità, aggressività, insonnia, depressione e ideazione suicidaria. In generale, le reazioni avverse associate al sovradosaggio di brivaracetam sono state coerenti con le reazioni avverse note.

### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con brivaracetam. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto. Dal momento che meno del 10 % di brivaracetam è escreto nelle urine, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance di brivaracetam (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX23.

### Meccanismo d'azione

Brivaracetam mostra un'affinità elevata e selettiva per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), una glicoproteina transmembrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine. Sebbene l'esatto ruolo di questa proteina rimanga da chiarire, si è dimostrato che modula l'esocitosi dei neurotrasmettitori. Si ritiene che il legame con SV2A sia il meccanismo principale alla base dell'attività anticonvulsivante di brivaracetam.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di brivaracetam per la terapia aggiuntiva delle crisi a esordio parziale (POS) è stata stabilita in 3 studi clinici multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni. La dose giornaliera di brivaracetam variava da 5 mg/die a 200 mg/die nell'ambito di questi studi. Tutti gli studi avevano un periodo basale di 8 settimane, seguito da un periodo di trattamento di 12 settimane senza titolazione della dose. 1.558 pazienti hanno

ricevuto il medicinale sperimentale, 1.099 dei quali hanno ricevuto brivaracetam. I criteri di arruolamento dello studio prevedevano che i pazienti avessero POS non controllate nonostante il trattamento con 1 o 2 FAE concomitanti. Si richiedeva che i pazienti avessero avuto almeno 8 POS durante il periodo basale. Gli endpoint primari negli studi di fase 3 erano la riduzione percentuale della frequenza di POS rispetto al placebo e il tasso di risposta del 50%, basato sulla riduzione del 50% della frequenza di POS rispetto al basale.

I FAE più comunemente assunti al momento dell'ingresso nello studio erano: carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoina (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). La frequenza mediana delle crisi al basale in tutti e 3 gli studi era di 9 crisi in 28 giorni. I pazienti avevano una durata media di epilessia di circa 23 anni.

I risultati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 2. Nel complesso, brivaracetam era efficace per il trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio parziale in pazienti di età uguale o superiore ai 16 anni tra i 50 mg/die e i 200 mg/die.

Tabella 2: Principali risultati di efficacia per la frequenza delle crisi ad esordio parziale in 28 giorni

Studio	Placebo	Brivaracetam * Statisticamente significativo (p-value)		
		50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die
<b>Studio N01253</b> <sup>(1)</sup>				
	n =96	n =101		
Tasso di risposta del 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studio N01252</b> <sup>(1)</sup>				
	n =100	n =99	n =100	
Tasso di risposta del 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studio N01358</b>				
	n =259		n =252	n =249
Tasso di risposta del 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale sperimentale

~ Dose non studiata

\* Statisticamente significativo

<sup>(1)</sup> Approssimativamente il 20 % dei pazienti era in trattamento concomitante con levetiracetam.

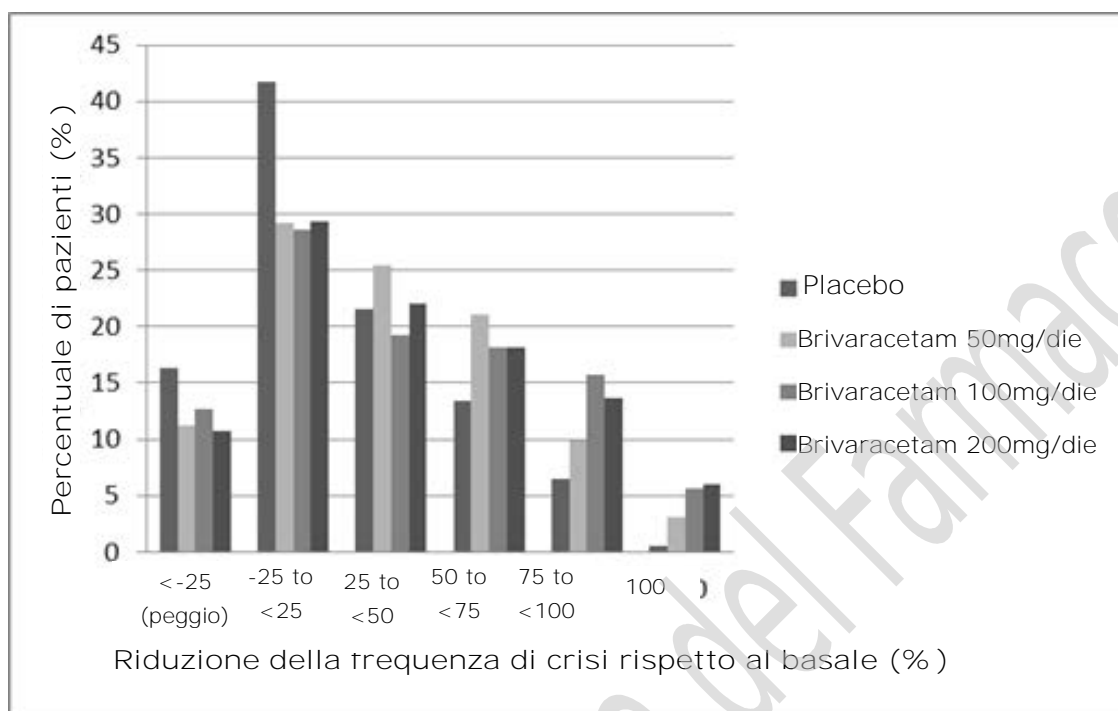
<sup>(2)</sup> L'endpoint primario per N01252 non ha raggiunto la significatività statistica in base alla procedura di test sequenziale. La dose di 100 mg/die era nominalmente significativa.

Negli studi clinici, si è ottenuta una riduzione della frequenza delle crisi rispetto al placebo più alta con la dose di 100 mg/die rispetto alla dose di 50 mg/die. A parte aumenti dose-dipendenti nelle incidenze di sonnolenza ed affaticamento, brivaracetam alla dose di 50 mg/die e 100 mg/die aveva un profilo di sicurezza simile, anche per quanto riguarda gli eventi avversi SNC-correlati e l'uso a lungo termine.

La figura 1 mostra la percentuale di pazienti (esclusi i pazienti in trattamento concomitante con levetiracetam) per categoria di riduzione della frequenza di POS rispetto al basale per 28 giorni, in tutti e 3 gli studi. I pazienti con un aumento superiore al 25 % di POS sono mostrati a sinistra come "peggiorati". I pazienti con un miglioramento in termini di riduzione percentuale nella frequenza di POS rispetto al basale sono mostrati nelle 4 categorie più a destra. Le percentuali di pazienti con una

riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi sono state del 20,3 %, del 34,2 %, del 39,5 % e del 37,8 %, rispettivamente per placebo, 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die.

Figura 1: Percentuale di pazienti per categoria di risposta alle crisi, per brivaracetam e placebo, nel corso di 12 settimane in tutti e tre gli studi clinici registrativi in doppio cieco



In un'analisi aggregata dei tre studi clinici registrativi, non è stata osservata alcuna differenza di efficacia (misurata come tasso di risposta del 50 %) entro il range di dosaggio da 50 mg/die a 200 mg/die, quando brivaracetam è dato in combinazione con FAE induttori o non induttori. Negli studi clinici il 2,5 % (4/161), il 5,1 % (17/332) e il 4,0 % (10/249) dei pazienti trattati con brivaracetam, rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, è risultato libero da crisi durante il periodo di trattamento di 12 settimane, rispetto allo 0,5 % (2/418) col placebo.

Un miglioramento della riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi in 28 giorni è stato osservato in pazienti con crisi di tipo IC (crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie) al basale, trattati con brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) e 82,1 % (n=75) dei pazienti trattati con brivaracetam rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, rispetto al 33,3 % (n=115) col placebo).

L'efficacia di brivaracetam in monoterapia non è stata dimostrata. Brivaracetam non è raccomandato per l'uso in monoterapia.

#### Trattamento con levetiracetam

In due studi clinici randomizzati di fase 3 controllati verso placebo, levetiracetam è stato somministrato come FAE concomitante in circa il 20 % dei pazienti. Sebbene il numero di soggetti sia limitato, non vi è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti trattati contemporaneamente con levetiracetam, il che può indicare competizione al sito di legame di SV2A. Non sono stati riscontrati ulteriori problemi sulla sicurezza o sulla tollerabilità.

In un terzo studio, un'analisi pre-specificata ha dimostrato efficacia rispetto al placebo per 100 mg/die e 200 mg/die nei pazienti con precedente esposizione a levetiracetam. L'efficacia più bassa osservata in questi pazienti rispetto ai pazienti levetiracetam-naïve era probabilmente dovuta al più elevato numero di FAE utilizzati in precedenza e alla più alta frequenza di crisi al basale.

### *Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

I tre studi clinici registrativi in doppio-cieco controllati verso placebo comprendevano 38 pazienti anziani tra i 65 e gli 80 anni. Sebbene i dati siano limitati, l'efficacia è risultata paragonabile a quella riscontrata nei soggetti più giovani.

### *Studi di estensione in aperto*

Considerati tutti gli studi, l'81,7 % dei pazienti che hanno completato gli studi randomizzati sono stati arruolati negli studi di estensione in aperto a lungo termine. Dall'entrata negli studi randomizzati, il 5,3 % dei soggetti esposti a brivaracetam per 6 mesi (n = 1.500) era libero da crisi, rispetto al 4,6 % ed al 3,7 % dei soggetti esposti, rispettivamente, per 12 mesi (n = 1.188) e per 24 mesi (n = 847).

Tuttavia, dal momento che un'elevata percentuale di soggetti (26 %) ha interrotto lo studio in aperto per mancanza di efficacia, potrebbe essersi verificato un bias di selezione, poiché i soggetti che sono rimasti nello studio hanno risposto meglio di quelli che ne sono usciti prematuramente.

Nei pazienti che sono stati seguiti negli studi di estensione in aperto per un periodo massimo di 8 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli studi clinici a breve termine controllati verso placebo.

### Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, le crisi ad esordio parziale presentano una fisiopatologia simile a quelle osservate negli adolescenti e negli adulti. L'esperienza con i medicinali antiepilettici suggerisce che i risultati degli studi di efficacia eseguiti negli adulti possano essere applicati per estrapolazione ai bambini a partire dai 2 anni di età, a condizione che vengano stabiliti gli adattamenti della dose pediatrica e che sia stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafi 5.2 e 4.8). Le dosi nei pazienti di età superiore a 2 anni sono state definite secondo adattamenti della dose basati sul peso che sono risultati in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche simili a quelle osservate negli adulti che assumono dosi efficaci (paragrafo 5.2).

Uno studio in aperto sulla sicurezza a lungo termine non controllato ha incluso bambini (da 1 mese a meno di 16 anni di età) che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2), bambini che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio e.v. (per via endovenosa) sulla sicurezza e bambini direttamente arruolati nello studio di sicurezza. I bambini che sono stati arruolati direttamente hanno ricevuto una dose iniziale di brivaracetam pari a 1 mg/kg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata incrementata fino a 5 mg/kg/die raddoppiando la dose a intervalli settimanali. Nessun bambino ha ricevuto una dose superiore a 200 mg/die. Per i bambini di peso pari o superiore a 50 kg, la dose iniziale di brivaracetam era 50 mg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata aumentata fino a un massimo di 200 mg/die con incrementi settimanali di 50 mg/die.

Dagli studi aggregati in aperto sulla sicurezza e di farmacocinetica nella terapia aggiuntiva, 186 bambini con POS nell'intervallo di età da 1 mese a meno di 16 anni hanno ricevuto brivaracetam e di questi 149 sono stati trattati per  $\geq 3$  mesi, 138 per  $\geq 6$  mesi, 123 per  $\geq 12$  mesi, 107 per  $\geq 24$  mesi e 90 per  $\geq 36$  mesi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con brivaracetam in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per epilessia con crisi ad esordio parziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Brivaracetam compresse rivestite con film, soluzione orale e soluzione iniettabile per via endovenosa mostra la stessa AUC, mentre la concentrazione plasmatica massima è leggermente più alta dopo somministrazione endovenosa. Brivaracetam mostra una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente, con bassa variabilità intra- ed inter-individuale, e presenta completo assorbimento,

legame con le proteine molto basso, escrezione renale in seguito ad ampia biotrasformazione e metaboliti farmacologicamente inattivi.

### Assorbimento

Brivaracetam è rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale e la sua biodisponibilità assoluta è all'incirca del 100 %. La mediana del  $t_{max}$  per le compresse assunte senza cibo è di 1 ora (il range del  $t_{max}$  è da 0,25 a 3 ore).

La co-somministrazione con un pasto ricco di grassi rallentava il tasso di assorbimento (mediana del  $t_{max}$  pari a 3 ore) e determinava una riduzione della concentrazione plasmatica massima (del 37 % più bassa) di brivaracetam, mentre l'entità dell'assorbimento rimaneva invariata.

### Distribuzione

Brivaracetam si lega debolmente ( $\leq 20$  %) alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di 0,5 L/kg, valore vicino a quello dell'acqua corporea totale.

Grazie alla sua lipofilità (Log P), brivaracetam ha elevata permeabilità attraverso la membrana cellulare.

### Biotrasformazione

Brivaracetam viene principalmente metabolizzato per idrolisi del gruppo ammidico a formare il corrispondente acido carbossilico (per circa il 60 % dell'eliminazione), e secondariamente per idrossilazione della catena laterale propilica (per circa il 30 % dell'eliminazione). L'idrolisi del gruppo ammidico che porta al metabolita acido carbossilico (34 % della dose nelle urine) è supportata dall'amidasi epatica ed extra-epatica. *In vitro*, l'idrossilazione di brivaracetam è mediata principalmente da CYP2C19. Entrambi i metaboliti sono ulteriormente metabolizzati a formare un acido idrossilato comune, formato prevalentemente per idrossilazione della catena laterale propilica sul metabolita acido carbossilico (principalmente da CYP2C9). *In vivo*, in soggetti umani con mutazioni inattivanti di CYP2C19, la produzione del metabolita idrossilato è ridotta di 10 volte, mentre brivaracetam stesso è aumentato del 22 % o del 42 % nei soggetti con uno o entrambi gli alleli mutati. I tre metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

### Eliminazione

Brivaracetam viene eliminato principalmente per via metabolica e attraverso l'escrezione nelle urine. Più del 95 % della dose, compresi i metaboliti, viene escreta nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Meno dell'1% della dose viene escreta nelle feci e meno del 10 % di brivaracetam viene escreto immodificato nelle urine. L'emivita plasmatica terminale ( $t_{1/2}$ ) è di circa 9 ore. La clearance plasmatica totale nei pazienti è stata stimata a 3,6 L/h.

### Linearità

La farmacocinetica è proporzionale alla dose da 10 fino ad almeno 600 mg.

### Interazioni con medicinali

Brivaracetam viene eliminato attraverso diverse vie che includono escrezione renale, idrolisi non CYP-mediata e ossidazioni CYP-mediate. *In vitro*, brivaracetam non è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) umana, né delle proteine della resistenza multifarmaco (MRP) 1 e 2, e probabilmente neanche del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3. Analisi *in vitro* hanno mostrato che la trasformazione di brivaracetam non dovrebbe essere significativamente influenzata da inibitori dei CYP (es. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).



In vitro brivaracetam non è risultato essere un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 o dei trasportatori P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1, a concentrazioni clinicamente rilevanti. In vitro brivaracetam non induceva CYP1A2.

#### Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

##### *Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

In uno studio in soggetti anziani (da 65 a 79 anni; con clearance della creatinina da 53 a 98 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ai quali venivano somministrati 400 mg/die di brivaracetam, divisi in due somministrazioni, l'emivita plasmatica di brivaracetam era di 7,9 ore e di 9,3 ore, rispettivamente, nel gruppo da 65 a 75 anni e in quello oltre i 75 anni. La clearance plasmatica di brivaracetam allo stato stazionario era simile (0,76 mL/min/kg) a quella di soggetti giovani sani di sesso maschile (0,83 mL/min/kg) (vedere paragrafo 4.2).

##### *Compromissione renale*

Uno studio condotto in soggetti con compromissione renale severa (con clearance della creatinina <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e che non necessitavano di dialisi), ha rivelato che l'AUC plasmatica di brivaracetam era moderatamente aumentata (+21%) rispetto ai controlli sani, mentre l'AUC dei metaboliti acido, idrossi e idrossiacido era aumentata, rispettivamente, di 3, 4, e 21 volte. La clearance renale di questi metaboliti non attivi era ridotta di 10 volte. Il metabolita idrossiacido non ha evidenziato alcun problema di sicurezza negli studi preclinici. Brivaracetam non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

##### *Compromissione epatica*

Uno studio di farmacocinetica in soggetti con cirrosi epatica (classi Child-Pugh A, B, e C) ha mostrato incrementi simili nell'esposizione a brivaracetam indipendentemente dalla gravità della malattia (50 %, 57 % e 59 %), rispetto ai controlli sani (vedere paragrafo 4.2).

##### *Peso corporeo*

Una diminuzione del 40 % della concentrazione plasmatica allo stato stazionario è stata stimata in un range di peso corporeo da 46 kg a 115 kg. Tuttavia, non si ritiene che questa sia una differenza clinicamente rilevante.

##### *Sesso*

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di brivaracetam dovute al sesso.

##### *Razza*

La farmacocinetica di brivaracetam non era significativamente influenzata dalla razza (caucasica, asiatica) in un modello farmacocinetico di popolazione da pazienti con epilessia. Il numero di pazienti di altre etnie era limitato.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

EC 50 (concentrazione plasmatica di brivaracetam corrispondente al 50 % dell'effetto massimo) è stato stimato essere pari a 0,57 mg/L. Questa concentrazione plasmatica è leggermente al di sopra dell'esposizione mediana ottenuta dopo dosi di brivaracetam di 50 mg/die. Un'ulteriore riduzione della frequenza delle crisi viene ottenuta aumentando la dose a 100 mg/die e raggiunge un plateau a 200 mg/die.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica con la soluzione orale di brivaracetam, con un periodo di valutazione di 3 settimane con una titolazione settimanale fissa a 3 fasi, sono stati valutati 99 soggetti di età da 1 mese a meno di 16 anni. Brivaracetam è stato somministrato a dosi settimanali crescenti di circa 1 mg/kg/die, 2 mg/kg/die e 4 mg/kg/die. Tutte le dosi sono state aggiustate in base al peso corporeo e

non hanno superato il limite massimo di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Alla fine del periodo di valutazione, i soggetti potevano essere idonei ad accedere ad uno studio di follow-up a lungo termine continuando ad assumere l'ultima dose ricevuta (vedere paragrafo 4.8). Le concentrazioni plasmatiche si sono dimostrate essere proporzionali alla dose in tutti i gruppi di età. Il modello farmacocinetico di popolazione è stato eseguito sulla base di un numero ridotto di campionamenti per la rilevazione della concentrazione plasmatica effettuati nello studio di farmacocinetica di 3 settimane e nello studio di follow-up a lungo termine in corso. Nell'analisi sono stati inclusi 232 pazienti pediatrici con epilessia, di età compresa tra 2 mesi e 17 anni. L'analisi ha indicato che le dosi di 5,0 (peso corporeo 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/die (peso corporeo 20-50 kg) forniscono la stessa concentrazione plasmatica media allo stato stazionario che si ha in adulti trattati con 200 mg/die. La clearance plasmatica stimata era 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h rispettivamente per bambini di peso pari a 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. In confronto, nei pazienti adulti (peso corporeo di 70 kg) è stata stimata una clearance plasmatica di 3,58 l/h.

Attualmente non sono disponibili dati clinici nei neonati.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di *safety pharmacology*, gli effetti predominanti erano SNC-correlati (principalmente, depressione transitoria del SNC e diminuzione dell'attività locomotoria spontanea) visti a multipli (di più di 50 volte) della dose farmacologicamente attiva di brivaracetam, 2 mg/kg. Le funzioni di apprendimento e memoria non erano influenzate.

Risultati non osservati negli studi clinici, ma visti in studi di tossicologia a dosi ripetute sul cane ad esposizioni plasmatiche simili all'AUC plasmatica clinica, riguardavano effetti epatotossici (principalmente porfiria). Tuttavia, dati tossicologici raccolti su brivaracetam e su un composto strutturalmente correlato, indicano che i cambiamenti del fegato del cane si sono sviluppati attraverso meccanismi non pertinenti per gli esseri umani. Nessuna alterazione del fegato è stata vista in ratti e scimmie in seguito a somministrazione cronica di brivaracetam a 5 e 42 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC. Nelle scimmie, segni a carico del SNC (perdita di vitalità, perdita di equilibrio, movimenti goffi) si sono verificati a una concentrazione pari a 64 volte la  $C_{max}$  clinica, divenendo meno evidenti nel corso del tempo.

Studi di genotossicità non hanno rilevato alcuna attività mutagena o clastogenica. Studi di cancerogenicità non hanno evidenziato alcun potenziale oncogenico nei ratti, mentre si ritiene che le aumentate incidenze di tumori epatocellulari in topi maschi siano dovute ad un meccanismo d'azione non genotossico legato all'induzione fenobarbitone-simile degli enzimi del fegato, che è un noto fenomeno specifico dei roditori.

Brivaracetam non influenzava la fertilità maschile o femminile e non ha dimostrato alcun potenziale teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Si è osservata embriotossicità nei conigli ad una dose di brivaracetam tossica per la madre con un livello di esposizione pari ad 8 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata. Nei ratti, è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta e viene escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento con concentrazioni simili ai livelli plasmatici materni.

Brivaracetam non ha mostrato alcun potenziale di dipendenza nei ratti.

#### Studi su animali giovani

Nei ratti giovani, livelli di esposizione a brivaracetam da 6 a 15 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata, inducevano effetti avversi sullo sviluppo (ad esempio mortalità, segni clinici, riduzione del peso corporeo e peso del cervello inferiore). Non ci sono stati effetti avversi sulla funzionalità del SNC, né all'esame neuropatologico ed istopatologico del cervello. Nei cani giovani, i cambiamenti indotti da brivaracetam ad un livello di esposizione pari 6 volte l'AUC clinica, sono stati simili a quelli osservati negli animali adulti. Non ci sono stati effetti avversi in nessuno degli endpoint standard di sviluppo o maturazione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica  
Lattosio monoidrato  
Betadex  
Lattosio anidro  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

##### *Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film*

Alcol (poli)vinilico  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco

##### *Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film*

Alcol (poli)vinilico  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)

##### *Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film*

Alcol (poli)vinilico  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

##### *Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film*

Alcol (poli)vinilico  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)

##### *Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film*

Alcol (poli)vinilico  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

5 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Nubriveo 10 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

### Nubriveo 25 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

### Nubriveo 50 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

### Nubriveo 75 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

### Nubriveo 100 mg compresse rivestite con film

- Confezioni da 14, 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.
- Confezioni da 14 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PVC/PCTFE - Alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 Gennaio 2016

Data del rinnovo più recente: 09 Ottobre 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nubriveo 10 mg/mL soluzione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL contiene 10 mg di brivaracetam.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni mL di soluzione orale contiene 168 mg di sorbitolo (E420), 1 mg di metile paraidrossibenzoato (E218) ed un massimo di 5,5 mg di propilene glicole (E1520).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale.

Liquido limpido da incolore a giallastro, leggermente viscoso.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Nubriveo è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in soggetti adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età con epilessia.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il medico deve prescrivere la formulazione ed il dosaggio più appropriati in base al peso e alla dose. Si raccomanda ai genitori e a coloro che si prendono cura dei bambini di somministrare la soluzione orale di Nubriveo con il dispositivo di misurazione (siringa per somministrazione orale da 10 mL o 5 mL) fornito nella confezione.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età è riassunta nella tabella seguente. La dose deve essere somministrata suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

<b>Dose iniziale raccomandata</b>	<b>Dose di mantenimento raccomandata</b>	<b>Intervallo di dosaggio terapeutico*</b>
<b>Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti</b>		
50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die
<b>Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg</b>		
1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 – 4 mg/kg/die
<b>Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg</b>		
1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 – 5 mg/kg/die

\* In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace.

\*\* In base alla valutazione della necessità di controllare le crisi da parte del medico

#### *Adulti*

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg/die o di 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di ridurre le crisi rispetto ai potenziali effetti indesiderati. In base alla risposta individuale del paziente e alla tollerabilità, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace da 50 mg/die a 200 mg/die.

#### *Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg*

La dose iniziale raccomandata è 50 mg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 100 mg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 50 mg/die e 200 mg/die.

#### *Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg*

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 4 mg/kg/die.

#### *Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg*

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2,5 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2,5 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 5 mg/kg/die.

La dose per singola assunzione per ciascun paziente deve essere calcolata usando la seguente formula:

$$\text{Volume per singola somministrazione (mL)} = [\text{peso (kg)} \times \text{dose giornaliera (mg/kg/die)}] \times 0,05$$

Nubriveo soluzione orale è fornita con:

- una siringa da 5 mL (tacche blu) graduata ogni 0,1 mL (ogni incremento di 0,1 mL corrisponde a 1 mg di brivaracetam). Sono riportate ulteriori tacche a 0,25 mL e 0,75 mL a partire da 0,25 mL fino a 5 mL.
- una siringa da 10 mL (tacche nere) graduata ogni 0,25 mL (ogni incremento di 0,25 mL corrisponde a 2,5 mg di brivaracetam).

Il medico deve dare istruzioni al paziente sulla siringa appropriata da usare.

Se la dose calcolata per singola assunzione è 5 mg (0,5 mL) o superiore e fino a 50 mg (5 mL), deve essere utilizzata la siringa per somministrazione orale da 5 mL.

Se la dose calcolata per singola assunzione è superiore a 50 mg (5 mL), deve essere utilizzata la siringa per somministrazione orale più grande da 10 mL.

La dose calcolata deve essere arrotondata all'incremento di graduazione più vicino. Se la dose calcolata è equidistante da due incrementi di graduazione, deve essere usato l'incremento di graduazione maggiore.

La tabella che segue riporta alcuni esempi di volumi di soluzione orale per singola assunzione a seconda della dose prescritta e del peso corporeo. Il volume preciso di soluzione orale deve essere calcolato in base al peso corporeo esatto del bambino.

Notare che il dosaggio si limita alle graduazioni disponibili della siringa. Per esempio, per un paziente che necessita di una dose da 2,15 mL, il volume applicato deve essere arrotondato per eccesso a 2,2 mL poiché la siringa da 5 mL può erogare solamente 2,1 mL o 2,2 mL. Analogamente, un volume di 1,13 mL dovrà essere arrotondato per difetto a un volume erogato di 1,1 mL.

<b>Volumi di soluzione orale da assumere per singola somministrazione per adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti</b>				
<b>Dose prescritta</b>	<i>Per una dose di 50 mg/die</i> <b>25 mg/assunzione</b>	<i>Per una dose di 100 mg/die</i> <b>50 mg/assunzione</b>	<i>Per una dose di 150 mg/die</i> <b>75 mg/assunzione</b>	<i>Per una dose di 200 mg/die</i> <b>100 mg/assunzione</b>
<b>Siringa raccomandata</b>	<b>5 mL</b>		<b>10 mL</b>	
<b>Peso</b>	<b>Volume somministrato</b>		<b>Volume somministrato</b>	
Pari o superiore a 50 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)

<b>Volumi di soluzione orale da assumere per singola somministrazione per adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg</b>				
<b>Dose prescritta</b>	<i>Per una dose di 1 mg/kg/die</i> <b>0,05 mL/kg/assunzione</b>  (corrispondente a 0,5 mg/kg/assunzione)	<i>Per una dose di 2 mg/kg/die</i> <b>0,1 mL/kg/assunzione</b>  (corrispondente a 1 mg/kg/assunzione)	<i>Per una dose di 3 mg/kg/die</i> <b>0,15 mL/kg/assunzione</b>  (corrispondente a 1,5 mg/kg/assunzione)	<i>Per una dose di 4 mg/kg/die</i> <b>0,2 mL/kg/assunzione</b>  (corrispondente a 2 mg/kg/assunzione)
<b>Siringa raccomandata</b>	<b>5 mL</b>		<b>5 mL o 10 mL*</b>	
<b>Peso</b>	<b>Volume somministrato</b>		<b>Volume somministrato</b>	
20 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)
25 kg	1,25 mL (12,5 mg)	2,5 mL (25 mg)	3,75 mL (37,5 mg)	5 mL (50 mg)
30 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL* (60 mg)
35 kg	1,75 mL (17,5 mg)	3,5 mL (35 mg)	5,25 mL* (52,5 mg)	7 mL* (70 mg)
40 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL* (60 mg)	8 mL* (80 mg)
45 kg	2,25 mL (22,5 mg)	4,5 mL (45 mg)	6,75 mL* (67,5 mg)	9 mL* (90 mg)
* Per un volume superiore a 5 mL e fino a 10 mL, il paziente deve ricevere istruzioni di usare la siringa per somministrazione orale da 10 mL.				



<b>Volumi di soluzione orale da assumere per singola somministrazione per bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg</b>					
<b>Dose prescritta</b>	<i>Per una dose di 1 mg/kg/die</i>	<i>Per una dose di 2,5 mg/kg/die</i>	<i>Per una dose di 3 mg/kg/die</i>	<i>Per una dose di 4 mg/kg/die</i>	<i>Per una dose di 5 mg/kg/die</i>
	<b>0,05 mL/kg/ assunzione</b>	<b>0,125 mL/kg/ assunzione</b>	<b>0,15 mL/kg/ assunzione</b>	<b>0,2 mL/kg/ assunzione</b>	<b>0,25 mL/kg/ assunzione</b>
	(corrispondente a 0,5 mg/kg/ assunzione)	(corrispondente a 1,25 mg/kg/ assunzione)	(corrispondente a 1,5 mg/kg/ assunzione)	(corrispondente a 2 mg/kg/ assunzione)	(corrispondente a 2,5 mg/kg/ assunzione)
<b>Siringa raccomandata: 5 mL</b>					
<b>Peso</b>	<b>Volume somministrato</b>				
10 kg	0,5 mL (5 mg)	1,25 mL (12,5 mg)	1,5 mL (15 mg)	2 mL (20 mg)	2,5 mL (25 mg)
12 kg	0,6 mL (6 mg)	1,5 mL (15 mg)	1,8 mL (18 mg)	2,4 mL (24 mg)	3,0 mL (30 mg)
14 kg	0,7 mL (7 mg)	1,75 mL (17,5 mg)	2,1 mL (21 mg)	2,8 mL (28 mg)	3,5 mL (35 mg)
15 kg	0,75 mL (7,5 mg)	1,9 mL (19,0 mg)	2,25 mL (22,5 mg)	3 mL (30 mg)	3,75 mL (37,5 mg)

#### *Diminuzione della dose*

Se i pazienti hanno dimenticato una o più dosi, si raccomanda che prendano una singola dose non appena se ne ricordino e che prendano la dose successiva alla solita ora al mattino o alla sera. Questo può evitare che la concentrazione plasmatica di brivaracetam scenda al di sotto del livello di efficacia e può prevenire il verificarsi di un aumento della frequenza delle crisi epilettiche.

#### *Interruzione del trattamento*

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età superiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta gradualmente, scalando la dose giornaliera di 50 mg ogni settimana.

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età inferiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta non oltre la metà della dose ogni settimana, sino a raggiungere la dose di 1 mg/kg/die (in pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg) o di 50 mg/die (in pazienti di peso corporeo pari o superiore a 50 kg).

Dopo 1 settimana di trattamento a 50 mg/die, si raccomanda una settimana finale di trattamento alla dose di 20 mg/die.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni è limitata.

##### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Brivaracetam non è raccomandato in pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi, a causa della mancanza di dati.

In base ai dati negli adulti, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale. Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione renale.

##### *Compromissione epatica*

L'esposizione a brivaracetam è risultata aumentata nei pazienti adulti con malattia epatica cronica.

In pazienti con compromissione epatica, le seguenti dosi modificate, somministrate suddivise in 2 dosi, a circa 12 ore di distanza, sono raccomandate in tutti gli stadi di compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione epatica.

<b>Età e peso corporeo</b>	<b>Dose iniziale raccomandata</b>	<b>Dose massima giornaliera raccomandata</b>
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti	50 mg/die	150 mg/die
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg	1 mg/kg/die	3 mg/kg/die
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg	1 mg/kg/die	4 mg/kg/die

#### *Pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni*

L'efficacia di brivaracetam in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non è stata ancora stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

La soluzione orale di brivaracetam può essere diluita in acqua o succo poco prima di essere ingerita e può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). È possibile utilizzare un sondino nasogastrico o un tubo da gastrostomia per la somministrazione di brivaracetam soluzione orale.

Nubriveo soluzione orale è fornita con una siringa per somministrazione orale da 5 mL e una da 10 mL con il rispettivo adattatore.

Le istruzioni per l'uso sono riportate nel foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con farmaci antiepilettici (FAE), tra cui brivaracetam, in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, eseguiti con FAE ha anche evidenziato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con brivaracetam.

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui dovessero emergere segni di ideazione o comportamento suicidari. Vedere anche paragrafo 4.8, dati pediatrici.

#### Compromissione epatica

Ci sono dati clinici limitati sull'uso di brivaracetam in pazienti con compromissione epatica preesistente. Si raccomandano aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

## Eccipienti

### *Contenuto di sodio*

Brivaracetam soluzione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### *Intolleranza al fruttosio*

Questo medicinale contiene 168 mg di sorbitolo (E420) per mL. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

### *Eccipienti che possono causare intolleranza*

La soluzione orale contiene metile paraidrossibenzoato (E218), che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Brivaracetam soluzione orale contiene propilene glicole (E1520).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi formali d'interazione solo negli adulti.

### Interazioni farmacodinamiche

#### *Trattamento concomitante con levetiracetam*

Negli studi clinici, benché i numeri fossero limitati, non c'è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti che assumevano contemporaneamente levetiracetam. Non è stato osservato alcun ulteriore problema di sicurezza o tollerabilità (vedere paragrafo 5.1).

#### *Interazione con l'alcol*

In uno studio di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra brivaracetam in dose singola da 200 mg ed etanolo 0,6 g/L in infusione continua in soggetti sani, non è risultata alcuna interazione farmacocinetica, ma brivaracetam raddoppiava all'incirca l'effetto dell'alcol sulla funzione psicomotoria, sull'attenzione e sulla memoria. L'assunzione di brivaracetam con l'alcol non è raccomandata.

### Interazioni farmacocinetiche

#### *Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di brivaracetam*

Dati *in vitro* suggeriscono che brivaracetam ha un basso potenziale di interazione. La principale via di trasformazione di brivaracetam è per idrolisi CYP-indipendente. Una seconda via di trasformazione comporta idrossilazione mediata da CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam possono aumentare in caso di co-somministrazione con forti inibitori di CYP2C19 (ad es. fluconazolo, fluvoxamina), ma il rischio di un'interazione CYP2C19-mediata clinicamente rilevante è considerato basso. Sono disponibili dati clinici limitati che suggeriscono che la co-somministrazione di cannabidiolo può aumentare l'esposizione plasmatica di brivaracetam, probabilmente tramite l'inibizione di CYP2C19, ma la rilevanza clinica è incerta.

#### *Rifampicina*

In soggetti sani la somministrazione concomitante con il potente induttore enzimatico rifampicina (600 mg/die per 5 giorni), riduceva l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di brivaracetam del 45 %. I medici devono prendere in considerazione un aggiustamento della dose di brivaracetam nei pazienti che iniziano o terminano un trattamento con rifampicina.

#### *FAE potenti induttori enzimatici*

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam sono diminuite in caso di somministrazione concomitante con FAE potenti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina), ma non

è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere tabella 1).

#### *Altri induttori enzimatici*

Anche altri potenti induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) possono ridurre l'esposizione sistemica di brivaracetam. Pertanto, l'inizio o la fine di un trattamento con l'erba di San Giovanni deve essere fatto con cautela.

#### *Effetti di brivaracetam su altri medicinali*

Brivaracetam, somministrato a dosi di 50 mg/die o 150 mg/die, non aveva alcuna influenza sull'AUC di midazolam (metabolizzato da CYP3A4). Il rischio di interazioni CYP3A4 clinicamente rilevanti è considerato basso.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brivaracetam esercita poca o nessuna inibizione delle isoforme di CYP450, eccetto che per CYP2C19. Brivaracetam può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2C19 (per es. lansoprazolo, omeprazolo, diazepam). Quando testato *in vitro* brivaracetam non induceva CYP1A1/2 ma induceva moderatamente CYP3A4 e CYP2B6. *In vivo* non è stata rilevata alcuna induzione di CYP3A4 (vedere midazolam sopra). L'induzione di CYP2B6 non è stata studiata *in vivo* e brivaracetam può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2B6 (per es. efavirenz). Studi di interazione *in vitro* per determinare i potenziali effetti inibitori sui trasportatori hanno concluso che non vi sono effetti clinicamente rilevanti, eccetto che per OAT3. *In vitro*, brivaracetam inibisce OAT3 con metà della concentrazione massima inibente che risulta 42 volte superiore alla  $C_{max}$  alla dose clinica massima. Brivaracetam 200 mg/die può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3.

#### Farmaci antiepilettici

Potenziali interazioni tra brivaracetam (da 50 mg/die a 200 mg/die) e altri FAE sono state studiate in un'analisi aggregata delle concentrazioni plasmatiche del farmaco da tutti gli studi clinici di fase 2-3, in un'analisi farmacocinetica di popolazione di studi di fase 2-3 controllati verso placebo, e in appositi studi di interazione farmaco-farmaco (per i seguenti FAE: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina e topiramato). L'effetto delle interazioni sulla concentrazione plasmatica è riassunto in tabella 1 (l'aumento è indicato come "↑" e la diminuzione come "↓", l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo come "AUC", la concentrazione massima osservata come "C<sub>max</sub>").

Tabella 1: Interazioni farmacocinetiche tra brivaracetam e altri FAE

<b>FAE co-somministrati</b>	<b>Influenza dei FAE sulla concentrazione plasmatica di brivaracetam</b>	<b>Influenza di brivaracetam sulla concentrazione plasmatica dei FAE</b>
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C <sub>max</sub> 13 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Carbamazepina - Nessuna Carbamazepina-epossido ↑ (Vedere di seguito) Nessun aggiustamento della dose necessario.
Clobazam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Clonazepam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lacosamide	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lamotrigina	Nessuna	Nessuna
Levetiracetam	Nessuna	Nessuna
Oxcarbazepina	Nessuna	Nessuna (monoidrossi-derivato, MHD)
Fenobarbitale	AUC 19 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna

Fenitoina	AUC 21 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Pregabalin	Nessun dato disponibile	Nessuna
Topiramato	Nessuna	Nessuna
Acido valproico	Nessuna	Nessuna
Zonisamide	Nessun dato disponibile	Nessuna

<sup>a</sup> sulla base di uno studio che ha comportato la somministrazione di una dose sovratrapeutica di 400 mg/die di brivaracetam

### Carbamazepina

Brivaracetam è un moderato inibitore reversibile della epossido idrolasi, il che determina un aumento della concentrazione di carbamazepina-eossido, un metabolita attivo della carbamazepina. In studi clinici controllati, la concentrazione plasmatica di carbamazepina-eossido aumentava in media del 37 %, del 62 % e del 98 % con poca variabilità, a dosi di brivaracetam, rispettivamente, di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Non sono stati osservati rischi per la sicurezza. Non c'è stato alcun effetto additivo di brivaracetam e valproato sull'AUC di carbamazepina-eossido.

### Contraccettivi orali

La somministrazione concomitante di brivaracetam (100 mg/die) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) non ha influenzato la farmacocinetica di nessuna delle due sostanze. Quando brivaracetam è stato co-somministrato ad una dose di 400 mg/die (il doppio della dose massima giornaliera raccomandata) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), si osservava una riduzione delle AUC di estrogeno e progestinico del 27 % e del 23 % rispettivamente, senza impatto sulla soppressione dell'ovulazione. Non c'era generalmente alcun cambiamento nei profili concentrazione-tempo dei marcatori endogeni, estradiolo, progesterone, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH), e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

I medici devono discutere la pianificazione familiare e la contraccezione con le donne in età fertile che assumono brivaracetam (vedere Gravidanza).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, l'uso di brivaracetam deve essere accuratamente rivalutato.

### Gravidanza

#### *Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale*

Per tutti i farmaci antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie di donne in trattamento con epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore al tasso della popolazione generale, che è di circa il 3 %. Nella popolazione trattata, è stato osservato un aumento delle malformazioni nelle donne sottoposte a politerapia; tuttavia, non è stato chiarito fino a che punto ciò sia dovuto al trattamento e/o alla condizione preesistente.

L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

#### *Rischio correlato a brivaracetam*

Vi è una quantità limitata di dati derivanti dall'utilizzo di brivaracetam in donne in gravidanza. Non ci sono dati sul trasferimento placentare negli esseri umani, ma nei ratti è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie

umana non è noto. Studi sull'animale non hanno rilevato alcun potenziale teratogeno di brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

Negli studi clinici brivaracetam è stato utilizzato come terapia aggiuntiva e, quando utilizzato con carbamazepina, ha indotto un aumento dose-dipendente nella concentrazione del suo metabolita attivo, carbamazepina-epossido (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati sufficienti per stabilire la rilevanza clinica di questo effetto in gravidanza.

Come misura precauzionale, brivaracetam non deve essere usato durante la gravidanza a meno che ciò non sia clinicamente necessario (ovvero, se il beneficio per la madre sia nettamente superiore al potenziale rischio per il feto).

#### Allattamento

Brivaracetam è escreto nel latte materno umano. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere Brivaracetam, tenendo in considerazione il beneficio del medicinale per la madre. In caso di co-somministrazione di brivaracetam e carbamazepina, la quantità di carbamazepina-epossido escreta nel latte materno potrebbe aumentare. Non ci sono dati sufficienti per definirne il significato clinico.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di brivaracetam sulla fertilità nella specie umana. Nei ratti, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità con brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Brivaracetam altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa di possibili differenze di sensibilità individuale, alcuni pazienti potrebbero manifestare sonnolenza, capogiro, e altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale (SNC). I pazienti devono essere avvertiti di non guidare un'auto o far funzionare altri macchinari potenzialmente pericolosi fino a quando non hanno familiarizzato con gli effetti di brivaracetam sulla loro capacità di svolgere queste attività.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (>10 %) con il trattamento con brivaracetam sono state: sonnolenza (14,3 %) e capogiro (11,0 %). Esse erano solitamente di intensità da lieve a moderata. Sonnolenza e affaticamento sono state riportate con una maggiore incidenza con l'aumentare della dose.

Il tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse è stato del 3,5 %, del 3,4 % e del 4,0 % per i pazienti randomizzati a brivaracetam, rispettivamente, alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die e del 1,7 % per i pazienti randomizzati al placebo. Le reazioni avverse che più frequentemente hanno determinato l'interruzione della terapia con brivaracetam sono state capogiro (0,8 %) e convulsione (0,8 %).

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente, le reazioni avverse, che sono state identificate sulla base della revisione del database di sicurezza dei tre studi controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni, sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse da studi clinici</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Comune	Influenza
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Non comune	Neutropenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Ipersensibilità di tipo I
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Appetito ridotto
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Depressione, ansia, insonnia, irritabilità
	Non comune	Ideazione suicidaria, disturbo psicotico, aggressività, agitazione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Capogiro, sonnolenza
	Comune	Convulsione, vertigine
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Nausea, vomito, stipsi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Affaticamento

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

La neutropenia è stata riportata nello 0,5 % (6/1099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0 % (0/459) dei pazienti con placebo. Quattro di questi soggetti avevano una ridotta conta dei neutrofili al basale ed erano andati incontro ad un'ulteriore diminuzione della conta dei neutrofili dopo aver iniziato il trattamento con brivaracetam. Nessuno dei 6 casi di neutropenia era severo, aveva richiesto qualche specifico trattamento o aveva portato ad interruzione di brivaracetam e nessuno aveva avuto infezioni associate.

L'ideazione suicidaria è stata riportata nello 0,3 % (3/1099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0,7 % (3/459) con placebo. Negli studi clinici a breve termine di brivaracetam in pazienti con epilessia, non ci sono stati casi di suicidio portato a termine né di tentato suicidio; tuttavia entrambi sono stati riportati in studi di estensione in aperto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni indicative di ipersensibilità immediata (di tipo I) sono state riportate durante lo sviluppo clinico in un piccolo numero di pazienti trattati con brivaracetam (9/3022).

#### Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di brivaracetam osservato nei bambini a partire da 1 mese di età è risultato coerente con quello osservato negli adulti. Negli studi in aperto, non controllati, a lungo termine, l'ideazione suicidaria è stata riportata nel 4,7% dei pazienti pediatrici (valutata dai 6 anni in poi, più comune negli adolescenti) rispetto al 2,4% degli adulti e i disturbi del comportamento sono stati riportati nel 24,8% dei pazienti pediatrici rispetto al 15,1% degli adulti. La maggior parte degli eventi

era di intensità lieve o moderata, non grave e non ha portato all'interruzione del medicinale sperimentale.

Un'ulteriore reazione avversa riportata nei bambini è stata l'iperattività psicomotoria (4,7%).

Non è stato identificato alcun quadro specifico di evento avverso (AE) nei bambini da 1 mese a meno di 4 anni di età rispetto ai gruppi di età pediatrica maggiore. Non sono state identificate informazioni significative in materia di sicurezza indicanti una incidenza crescente di un particolare AE in questo gruppo di età. Poiché i dati disponibili in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati, brivaracetam non è indicato in questa fascia di età. I dati clinici disponibili nei neonati sono limitati.

### Anziani

Dei 130 soggetti anziani arruolati nel programma di sviluppo di fase 2/3 di brivaracetam (44 con epilessia), 100 avevano 65-74 anni e 30 avevano 75-84 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti più giovani.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Vi è una limitata esperienza clinica con il sovradosaggio con brivaracetam negli esseri umani. Sonnolenza e capogiro sono stati riportati in un soggetto sano trattato con una singola dose di 1.400 mg di brivaracetam.

Nell'esperienza post-marketing, le seguenti reazioni avverse sono state segnalate a seguito di sovradosaggio di brivaracetam: nausea, vertigini, disturbo dell'equilibrio, ansia, affaticamento, irritabilità, aggressività, insonnia, depressione e ideazione suicidaria. In generale, le reazioni avverse associate al sovradosaggio di brivaracetam sono state coerenti con le reazioni avverse note.

### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con brivaracetam. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto. Dal momento che meno del 10 % di brivaracetam è escreto nelle urine, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance di brivaracetam (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX23.

### Meccanismo d'azione

Brivaracetam mostra un'affinità elevata e selettiva per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), una glicoproteina transmembrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine. Sebbene l'esatto ruolo di questa proteina rimanga da chiarire, si è dimostrato che modula l'esocitosi dei neurotrasmettitori. Si ritiene che il legame con SV2A sia il meccanismo principale alla base dell'attività anticonvulsivante di brivaracetam.



## Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di brivaracetam per la terapia aggiuntiva delle crisi a esordio parziale (POS) è stata stabilita in 3 studi clinici multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni. La dose giornaliera di brivaracetam variava da 5 mg/die a 200 mg/die nell'ambito di tutti questi studi. Tutti gli studi avevano un periodo basale di 8 settimane, seguito da un periodo di trattamento di 12 settimane senza titolazione della dose. 1.558 pazienti hanno ricevuto il medicinale sperimentale, 1.099 dei quali hanno ricevuto brivaracetam. I criteri di arruolamento dello studio prevedevano che i pazienti avessero POS non controllate nonostante il trattamento con 1 o 2 FAE concomitanti. Si richiedeva che i pazienti avessero avuto almeno 8 POS durante il periodo basale. Gli endpoint primari negli studi di fase 3 erano la riduzione percentuale della frequenza di POS rispetto al placebo e il tasso di risposta del 50 %, basato sulla riduzione del 50 % della frequenza di POS rispetto al basale.

I FAE più comunemente assunti al momento dell'ingresso nello studio erano: carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoina (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). La frequenza mediana delle crisi al basale in tutti e 3 gli studi era di 9 crisi in 28 giorni. I pazienti avevano una durata media di epilessia di circa 23 anni. I risultati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 2. Nel complesso, brivaracetam era efficace per il trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio parziale in pazienti di età uguale o superiore ai 16 anni tra i 50 mg/die e i 200 mg/die.

*Tabella 2: Principali risultati di efficacia per la frequenza delle crisi ad esordio parziale in 28 giorni*

Studio	Placebo	Brivaracetam * Statisticamente significativo (p-value)		
		50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die
<b>Studio N01253 <sup>(1)</sup></b>				
	n =96	n =101		
Tasso di risposta del 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studio N01252 <sup>(1)</sup></b>				
	n =100	n =99	n =100	
Tasso di risposta del 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studio N01358</b>				
	n =259		n =252	n =249
Tasso di risposta del 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale sperimentale

~ Dose non studiata

\* Statisticamente significativo

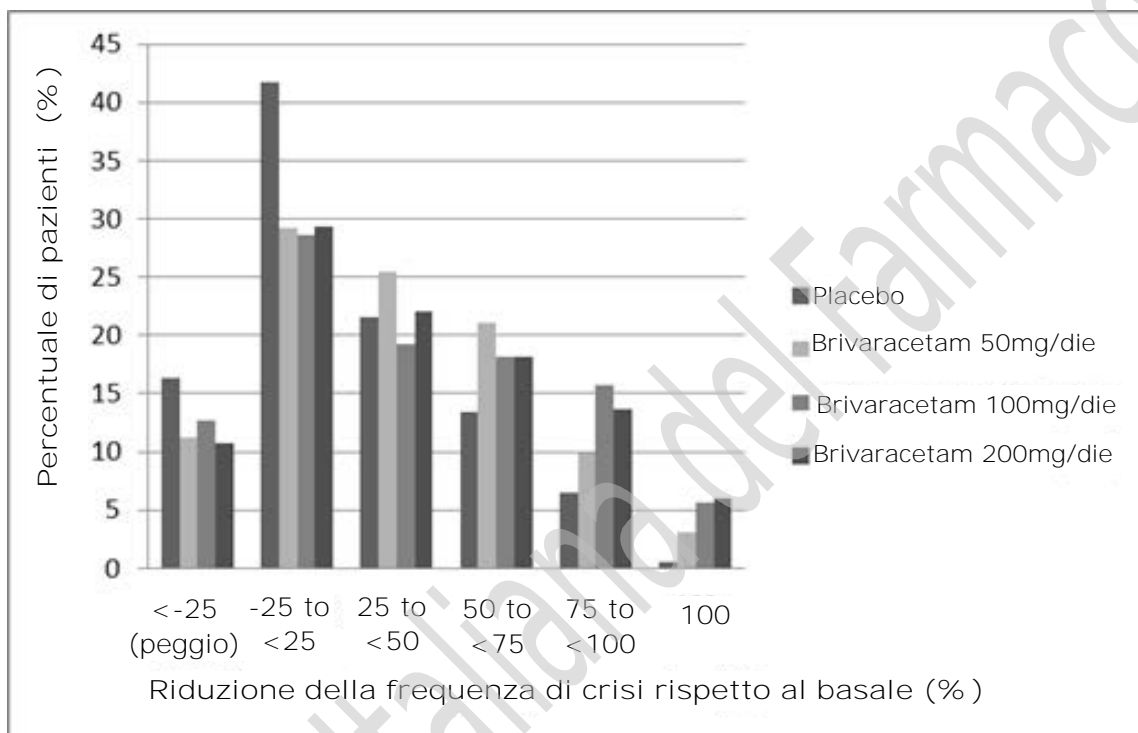
<sup>(1)</sup> Approssimativamente il 20% dei pazienti era in trattamento concomitante con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> L'endpoint primario per N01252 non ha raggiunto la significatività statistica in base alla procedura di test sequenziale. La dose di 100 mg/die era nominalmente significativa.

Negli studi clinici, si è ottenuta una riduzione della frequenza delle crisi rispetto al placebo più alta con la dose di 100 mg/die rispetto alla dose di 50 mg/die. A parte aumenti dose-dipendenti nelle incidenze di sonnolenza ed affaticamento, brivaracetam alla dose di 50 mg/die e 100 mg/die aveva un profilo di sicurezza simile, anche per quanto riguarda gli eventi avversi SNC-correlati e l'uso a lungo termine.

La figura 1 mostra la percentuale di pazienti (esclusi i pazienti in trattamento concomitante con levetiracetam) per categoria di riduzione della frequenza di POS rispetto al basale per 28 giorni, in tutti e 3 gli studi. I pazienti con un aumento superiore al 25 % di POS sono mostrati a sinistra come "peggiorati". I pazienti con un miglioramento in termini di riduzione percentuale nella frequenza di POS rispetto al basale sono mostrati nelle 4 categorie più a destra. Le percentuali di pazienti con una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi sono state del 20,3 %, del 34,2 %, del 39,5 % e del 37,8 %, rispettivamente per placebo, 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die.

Figura 1: Percentuale di pazienti per categoria di risposta alle crisi, per brivaracetam e placebo, nel corso di 12 settimane in tutti e tre gli studi clinici registrativi in doppio cieco



In un'analisi aggregata dei tre studi clinici registrativi, non è stata osservata alcuna differenza di efficacia (misurata come tasso di risposta del 50 %) entro il range di dosaggio da 50 mg/die a 200 mg/die, quando brivaracetam è dato in combinazione con FAE induttori o non induttori. Negli studi clinici il 2,5 % (4/161), il 5,1 % (17/332) e il 4,0 % (10/249) dei pazienti trattati con brivaracetam, rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, è risultato libero da crisi durante il periodo di trattamento di 12 settimane, rispetto allo 0,5 % (2/418) col placebo.

Un miglioramento della riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi in 28 giorni è stato osservato in pazienti con crisi di tipo IC (crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie) al basale, trattati con brivaracetam (66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) e 82,1 % (n=75) dei pazienti trattati con brivaracetam rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, rispetto al 33,3 % (n=115) col placebo).

L'efficacia di brivaracetam in monoterapia non è stata dimostrata. Brivaracetam non è raccomandato per l'uso in monoterapia.

#### Trattamento con levetiracetam

In due studi clinici randomizzati di fase 3 controllati verso placebo, levetiracetam è stato somministrato come FAE concomitante in circa il 20% dei pazienti. Sebbene il numero di soggetti sia limitato, non vi è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti trattati

contemporaneamente con levetiracetam, il che può indicare competizione al sito di legame di SV2A. Non sono stati riscontrati ulteriori problemi sulla sicurezza o sulla tollerabilità.

In un terzo studio, un'analisi pre-specificata ha dimostrato efficacia rispetto al placebo per 100 mg/die e 200 mg/die nei pazienti con precedente esposizione a levetiracetam. L'efficacia più bassa osservata in questi pazienti rispetto ai pazienti levetiracetam-naïve era probabilmente dovuta al più elevato numero di FAE utilizzati in precedenza e alla più alta frequenza di crisi al basale.

#### *Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

I tre studi clinici registrativi in doppio-cieco controllati verso placebo comprendevano 38 pazienti anziani tra i 65 e gli 80 anni. Sebbene i dati siano limitati, l'efficacia è risultata paragonabile a quella riscontrata nei soggetti più giovani.

#### *Studi di estensione in aperto*

Considerati tutti gli studi, l'81,7 % dei pazienti che hanno completato gli studi randomizzati sono stati arruolati negli studi di estensione in aperto a lungo termine. Dall'entrata negli studi randomizzati, il 5,3 % dei soggetti esposti a brivaracetam per 6 mesi (n = 1.500) era libero da crisi, rispetto al 4,6 % ed al 3,7 % dei soggetti esposti, rispettivamente, per 12 mesi (n = 1.188) e per 24 mesi (n = 847).

Tuttavia, dal momento che un'elevata percentuale di soggetti (26 %) ha interrotto lo studio in aperto per mancanza di efficacia, potrebbe essersi verificato un bias di selezione, poiché i soggetti che sono rimasti nello studio hanno risposto meglio di quelli che ne sono usciti prematuramente.

Nei pazienti che sono stati seguiti negli studi di estensione in aperto per un periodo massimo di 8 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli studi clinici a breve termine controllati verso placebo.

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, le crisi ad esordio parziale presentano una fisiopatologia simile a quelle osservate negli adolescenti e negli adulti. L'esperienza con i medicinali antiepilettici suggerisce che i risultati degli studi di efficacia eseguiti negli adulti possano essere applicati per estrapolazione ai bambini a partire da 2 anni di età, a condizione che vengano stabiliti gli adattamenti della dose pediatrica e che sia stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafi 5.2 e 4.8). Le dosi nei pazienti di età superiore a 2 anni sono state definite secondo adattamenti della dose basati sul peso che sono risultati in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche simili a quelle osservate negli adulti che assumono dosi efficaci (paragrafo 5.2).

Uno studio in aperto sulla sicurezza a lungo termine non controllato ha incluso bambini (da 1 mese a meno di 16 anni di età) che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2), bambini che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio e.v. (per via endovenosa) sulla sicurezza e bambini direttamente arruolati nello studio di sicurezza. I bambini che sono stati arruolati direttamente hanno ricevuto una dose iniziale di brivaracetam pari a 1 mg/kg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata incrementata fino a 5 mg/kg/die raddoppiando la dose a intervalli settimanali. Nessun bambino ha ricevuto una dose superiore a 200 mg/die. Per i bambini di peso pari o superiore a 50 kg, la dose iniziale di brivaracetam era 50 mg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata aumentata fino a un massimo di 200 mg/die con incrementi settimanali di 50 mg/die.

Dagli studi aggregati in aperto sulla sicurezza e di farmacocinetica nella terapia aggiuntiva, 186 bambini con POS nell'intervallo di età da 1 mese a meno di 16 anni hanno ricevuto brivaracetam e di questi 149 sono stati trattati per  $\geq 3$  mesi, 138 per  $\geq 6$  mesi, 123 per  $\geq 12$  mesi, 107 per  $\geq 24$  mesi e 90 per  $\geq 36$  mesi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con brivaracetam in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per epilessia con crisi ad esordio parziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Brivaracetam compresse rivestite con film, soluzione orale e soluzione iniettabile per via endovenosa mostra la stessa AUC, mentre la concentrazione plasmatica massima è leggermente più alta dopo somministrazione endovenosa. Brivaracetam mostra una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente, con bassa variabilità intra- ed inter-individuale, e presenta completo assorbimento, legame con le proteine molto basso, escrezione renale in seguito ad ampia biotrasformazione e metaboliti farmacologicamente inattivi.

### Assorbimento

Brivaracetam è rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale e la sua biodisponibilità assoluta è all'incirca del 100 %. La mediana del  $t_{max}$  per le compresse assunte senza cibo è di 1 ora (il range del  $t_{max}$  è da 0,25 a 3 ore).

La co-somministrazione con un pasto ricco di grassi rallentava il tasso di assorbimento (mediana del  $t_{max}$  pari a 3 ore) e determinava una riduzione della concentrazione plasmatica massima (del 37 % più bassa) di brivaracetam, mentre l'entità dell'assorbimento rimaneva invariata.

### Distribuzione

Brivaracetam si lega debolmente ( $\leq 20$  %) alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di 0,5 L/kg, valore vicino a quello dell'acqua corporea totale.

Grazie alla sua lipofilità (Log P), brivaracetam ha elevata permeabilità attraverso la membrana cellulare.

### Biotrasformazione

Brivaracetam viene principalmente metabolizzato per idrolisi del gruppo ammidico a formare il corrispondente acido carbossilico (per circa il 60 % dell'eliminazione), e secondariamente per idrossilazione della catena laterale propilica (per circa il 30 % dell'eliminazione). L'idrolisi del gruppo ammidico che porta al metabolita acido carbossilico (34 % della dose nelle urine) è supportata dall'amidasi epatica ed extra-epatica. *In vitro*, l'idrossilazione di brivaracetam è mediata principalmente da CYP2C19. Entrambi i metaboliti sono ulteriormente metabolizzati a formare un acido idrossilato comune, formato prevalentemente per idrossilazione della catena laterale propilica sul metabolita acido carbossilico (principalmente da CYP2C9). *In vivo*, in soggetti umani con mutazioni inattivanti di CYP2C19, la produzione del metabolita idrossilato è ridotta di 10 volte, mentre brivaracetam stesso è aumentato del 22 % o del 42 % nei soggetti con uno o entrambi gli alleli mutati. I tre metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

### Eliminazione

Brivaracetam viene eliminato principalmente per via metabolica e attraverso l'escrezione nelle urine. Più del 95 % della dose, compresi i metaboliti, viene escreta nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Meno dell'1 % della dose viene escreta nelle feci e meno del 10 % di brivaracetam viene escreto immodificato nelle urine. L'emivita plasmatica terminale ( $t_{1/2}$ ) è di circa 9 ore. La clearance plasmatica totale nei pazienti è stata stimata a 3,6 L/h.

### Linearità

La farmacocinetica è proporzionale alla dose da 10 fino ad almeno 600 mg.

### Interazioni con medicinali

Brivaracetam viene eliminato attraverso diverse vie che includono escrezione renale, idrolisi non CYP-mediata e ossidazioni CYP-mediate. *In vitro*, brivaracetam non è un substrato della P-

glicoproteina (P-gp) umana, né delle proteine della resistenza multifarmaco (MRP) 1 e 2, e probabilmente neanche del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3. Analisi *in vitro* hanno mostrato che la trasformazione di brivaracetam non dovrebbe essere significativamente influenzata da inibitori dei CYP (es. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

In vitro brivaracetam non è risultato essere un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 o dei trasportatori P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1, a concentrazioni clinicamente rilevanti. In vitro brivaracetam non induceva CYP1A2.

#### Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

##### *Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

In uno studio in soggetti anziani (da 65 a 79 anni; con clearance della creatinina da 53 a 98 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ai quali venivano somministrati 400 mg/die di brivaracetam, divisi in due somministrazioni, l'emivita plasmatica di brivaracetam era di 7,9 ore e di 9,3 ore, rispettivamente, nel gruppo da 65 a 75 anni e in quello oltre i 75 anni. La clearance plasmatica di brivaracetam allo stato stazionario era simile (0,76 mL/min/kg) a quella di soggetti giovani sani di sesso maschile (0,83 mL/min/kg) (vedere paragrafo 4.2).

##### *Compromissione renale*

Uno studio condotto in soggetti con compromissione renale severa (con clearance della creatinina <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e che non necessitavano di dialisi), ha rivelato che l'AUC plasmatica di brivaracetam era moderatamente aumentata (+21%) rispetto ai controlli sani, mentre l'AUC dei metaboliti acido, idrossi e idrossiacido era aumentata, rispettivamente, di 3, 4, e 21 volte. La clearance renale di questi metaboliti non attivi era ridotta di 10 volte. Il metabolita idrossiacido non ha evidenziato alcun problema di sicurezza negli studi preclinici. Brivaracetam non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

##### *Compromissione epatica*

Uno studio di farmacocinetica in soggetti con cirrosi epatica (classi Child-Pugh A, B, e C) ha mostrato incrementi simili nell'esposizione a brivaracetam indipendentemente dalla gravità della malattia (50 %, 57 % e 59 %), rispetto ai controlli sani. (vedere paragrafo 4.2).

##### *Peso corporeo*

Una diminuzione del 40 % della concentrazione plasmatica allo stato stazionario è stata stimata in un range di peso corporeo da 46 kg a 115 kg. Tuttavia, non si ritiene che questa sia una differenza clinicamente rilevante.

##### *Sesso*

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di brivaracetam dovute al sesso.

##### *Razza*

La farmacocinetica di brivaracetam non era significativamente influenzata dalla razza (caucasica, asiatica) in un modello farmacocinetico di popolazione da pazienti con epilessia. Il numero di pazienti di altre etnie era limitato.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

EC 50 (concentrazione plasmatica di brivaracetam corrispondente al 50 % dell'effetto massimo) è stato stimato essere pari a 0,57 mg/L. Questa concentrazione plasmatica è leggermente al di sopra dell'esposizione mediana ottenuta dopo dosi di brivaracetam di 50 mg/die. Un'ulteriore riduzione della frequenza delle crisi viene ottenuta aumentando la dose a 100 mg/die e raggiunge un plateau a 200 mg/die.

## Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica con la soluzione orale di brivaracetam, con un periodo di valutazione di 3 settimane con una titolazione settimanale fissa a 3 fasi, sono stati valutati 99 soggetti di età da 1 mese a meno di 16 anni. Brivaracetam è stato somministrato a dosi settimanali crescenti di circa 1 mg/kg/die, 2 mg/kg/die e 4 mg/kg/die. Tutte le dosi sono state aggiustate in base al peso corporeo e non hanno superato il limite massimo di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Alla fine del periodo di valutazione, i soggetti potevano essere idonei ad accedere ad uno studio di follow-up a lungo termine continuando ad assumere l'ultima dose ricevuta (vedere paragrafo 4.8). Le concentrazioni plasmatiche si sono dimostrate essere proporzionali alla dose in tutti i gruppi di età. Il modello farmacocinetico di popolazione è stato eseguito sulla base di un numero ridotto di campionamenti per la rilevazione della concentrazione plasmatica effettuati nello studio di farmacocinetica di 3 settimane e nello studio di follow-up a lungo termine in corso. Nell'analisi sono stati inclusi 232 pazienti pediatrici con epilessia, di età compresa tra 2 mesi e 17 anni. L'analisi ha indicato che le dosi di 5,0 (peso corporeo 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/die (peso corporeo 20-50 kg) forniscono la stessa concentrazione plasmatica media allo stato stazionario che si ha in adulti trattati con 200 mg/die. La clearance plasmatica stimata era 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h rispettivamente per bambini di peso pari a 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. In confronto, nei pazienti adulti (peso corporeo di 70 kg) è stata stimata una clearance plasmatica di 3,58 l/h.

Attualmente non sono disponibili dati clinici nei neonati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di *safety pharmacology*, gli effetti predominanti erano SNC-correlati (principalmente, depressione transitoria del SNC e diminuzione dell'attività locomotoria spontanea) visti a multipli (di più di 50 volte) della dose farmacologicamente attiva di brivaracetam, 2 mg/kg. Le funzioni di apprendimento e memoria non erano influenzate.

Risultati non osservati negli studi clinici, ma visti in studi di tossicologia a dosi ripetute sul cane ad esposizioni plasmatiche simili all'AUC plasmatica clinica, riguardavano effetti epatotossici (principalmente porfiria). Tuttavia, dati tossicologici raccolti su brivaracetam e su un composto strutturalmente correlato, indicano che i cambiamenti del fegato del cane si sono sviluppati attraverso meccanismi non pertinenti per gli esseri umani. Nessuna alterazione del fegato è stata vista in ratti e scimmie in seguito a somministrazione cronica di brivaracetam a 5 e 42 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC. Nelle scimmie, segni a carico del SNC (perdita di vitalità, perdita di equilibrio, movimenti goffi) si sono verificati a una concentrazione pari a 64 volte la C<sub>max</sub> clinica), divenendo meno evidenti nel corso del tempo.

Studi di genotossicità non hanno rilevato alcuna attività mutagena o clastogenica. Studi di cancerogenicità non hanno evidenziato alcun potenziale oncogenico nei ratti, mentre si ritiene che le aumentate incidenze di tumori epatocellulari in topi maschi siano dovute ad un meccanismo d'azione non genotossico legato all'induzione fenobarbitone-simile degli enzimi del fegato, che è un noto fenomeno specifico dei roditori.

Brivaracetam non influenzava la fertilità maschile o femminile e non ha dimostrato alcun potenziale teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Si è osservata embriotossicità nei conigli ad una dose di brivaracetam tossica per la madre con un livello di esposizione pari ad 8 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata. Nei ratti, è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta e viene escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento con concentrazioni simili ai livelli plasmatici materni.

Brivaracetam non ha mostrato alcun potenziale di dipendenza nei ratti.

## Studi su animali giovani

Nei ratti giovani, livelli di esposizione a brivaracetam da 6 a 15 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata, inducevano effetti avversi sullo sviluppo (ad esempio mortalità, segni clinici, riduzione del peso corporeo e peso del cervello inferiore). Non ci sono stati effetti avversi sulla funzionalità del SNC, né all'esame neuropatologico ed istopatologico del cervello. Nei cani giovani, i cambiamenti indotti da brivaracetam ad un livello di esposizione pari 6 volte l'AUC clinica, sono stati simili a quelli osservati negli animali adulti. Non ci sono stati effetti avversi in nessuno degli endpoint standard di sviluppo o maturazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato  
Acido citrico anidro (per la regolazione del pH)  
Metile paraidrossibenzoato (E218)  
Carmellosa sodica  
Sucralosio  
Sorbitolo liquido (E420)  
Glicerolo (E422)  
Aroma lampone (propilene glicole [E1520] 90 % - 98 %)  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.  
Dopo la prima apertura: 8 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato (tipo III) da 300 mL, con una chiusura a prova di bambino bianca (polipropilene) in un astuccio di cartone contenente anche una siringa graduata da 5 mL (tacche blu) e da 10 mL (tacche nere) per somministrazione orale (polipropilene, polietilene) e un adattatore per la siringa (polietilene).

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato, puro o diluito, e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1073/021

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 Gennaio 2016  
Data del rinnovo più recente: 09 Ottobre 2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nubriveo 10 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 10 mg di brivaracetam

Ogni flaconcino da 5 mL contiene 50 mg di brivaracetam

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni mL di soluzione iniettabile/ per infusione contiene 3,8 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione (iniezione/infusione)

Soluzione limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nubriveo è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età con epilessia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La soluzione iniettabile/per infusione di brivaracetam rappresenta una via di somministrazione alternativa per i pazienti quando la somministrazione orale non sia temporaneamente possibile. Non vi è alcuna esperienza con la somministrazione endovenosa di brivaracetam due volte al giorno per un periodo superiore a 4 giorni.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età è riassunta nella tabella seguente. La dose deve essere somministrata suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

<b>Dose iniziale raccomandata</b>	<b>Dose di mantenimento raccomandata</b>	<b>Intervallo di dosaggio terapeutico*</b>
<b>Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti</b>		
50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die
<b>Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg</b>		
1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 – 4 mg/kg/die
<b>Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg</b>		
1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 – 5 mg/kg/die

\* In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace.

\*\* In base alla valutazione della necessità di controllare le crisi da parte del medico

#### *Adulti*

Il trattamento con brivaracetam può essere iniziato sia con la somministrazione per via endovenosa che per via orale. Quando si passa dalla somministrazione orale a quella endovenosa o viceversa, occorre mantenere la stessa dose giornaliera totale e la stessa frequenza di somministrazione.

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg/die o di 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di ridurre le crisi rispetto ai potenziali effetti indesiderati. In base alla risposta individuale del paziente e alla tollerabilità, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace da 50 mg/die a 200 mg/die.

#### *Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg*

La dose iniziale raccomandata è 50 mg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a 100 mg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 100 mg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 50 mg/die e 200 mg/die.

#### *Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg*

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 4 mg/kg/die.

#### *Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg*

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die. Brivaracetam può essere iniziato anche a dosi fino a 2,5 mg/kg/die in base alla valutazione del medico sulla necessità di controllare le crisi. La dose di mantenimento raccomandata è 2,5 mg/kg/die. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace compreso tra 1 mg/kg/die e 5 mg/kg/die.

#### *Dimenticanza della dose*

Se i pazienti hanno dimenticato una o più dosi, si raccomanda che prendano una singola dose non appena se ne ricordino e che prendano la dose successiva alla solita ora al mattino o alla sera. Questo può evitare che la concentrazione plasmatica di brivaracetam scenda al di sotto del livello di efficacia e può prevenire il verificarsi di un aumento della frequenza delle crisi epilettiche.

#### *Interruzione del trattamento*

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età superiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta gradualmente, scalando la dose giornaliera di 50 mg ogni settimana.

Se si deve interrompere il trattamento con brivaracetam in pazienti di età inferiore a 16 anni, si raccomanda che la dose venga ridotta non oltre la metà della dose ogni settimana, sino a raggiungere

la dose di 1 mg/kg/die (in pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg) o di 50 mg/die (in pazienti di peso corporeo pari o superiore a 50 kg).

Dopo 1 settimana di trattamento a 50 mg/die, si raccomanda una settimana finale di trattamento alla dose di 20 mg/die.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni è limitata.

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Brivaracetam non è raccomandato in pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi, a causa della mancanza di dati.

In base ai dati negli adulti, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale. Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione renale.

#### *Compromissione epatica*

L'esposizione a brivaracetam è risultata aumentata nei pazienti adulti con malattia epatica cronica.

In pazienti con compromissione epatica, le seguenti dosi modificate, somministrate suddivise in 2 dosi, a circa 12 ore di distanza, sono raccomandate in tutti gli stadi di compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non sono disponibili dati clinici relativi ai pazienti pediatrici con compromissione epatica.

<b>Età e peso corporeo</b>	<b>Dose iniziale raccomandata</b>	<b>Dose massima giornaliera raccomandata</b>
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti	50 mg/die	150 mg/die
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg	1 mg/kg/die	3 mg/kg/die
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg	1 mg/kg/die	4 mg/kg/die

#### *Pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni*

L'efficacia di brivaracetam in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non è stata ancora stabilita.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Modo di somministrazione

- Bolo endovenoso: brivaracetam può essere somministrato in bolo endovenoso senza diluizione.
- Infusione endovenosa: brivaracetam può essere diluito in un diluente compatibile e somministrato come infusione di 15 minuti per via endovenosa (vedere paragrafo 6.6). Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Brivaracetam per iniezione in bolo o per infusione endovenosa non è stato studiato in condizioni acute, come lo stato di male epilettico, e non è pertanto raccomandato per tali condizioni.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con farmaci antiepilettici (FAE), tra cui brivaracetam, in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, eseguiti con FAE ha anche evidenziato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con brivaracetam.

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui dovessero emergere segni di ideazione o comportamento suicidari. Vedere anche paragrafo 4.8, dati pediatrici.

### Compromissione epatica

Ci sono dati clinici limitati sull'uso di brivaracetam in pazienti con compromissione epatica preesistente. Si raccomandano aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### Eccipienti

Questo medicinale contiene 19,1 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi formali d'interazione solo negli adulti.

### Interazioni farmacodinamiche

#### Trattamento concomitante con levetiracetam

Negli studi clinici, benché i numeri fossero limitati, non c'è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti che assumevano contemporaneamente levetiracetam. Non è stato osservato alcun ulteriore problema di sicurezza o tollerabilità (vedere paragrafo 5.1).

#### Interazione con l'alcol

In uno studio di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra brivaracetam in dose singola da 200 mg ed etanolo 0,6 g/L in infusione continua in soggetti sani, non è risultata alcuna interazione farmacocinetica, ma brivaracetam raddoppiava all'incirca l'effetto dell'alcol sulla funzione psicomotoria, sull'attenzione e sulla memoria. L'assunzione di brivaracetam con l'alcol non è raccomandata.

### Interazioni farmacocinetiche

#### *Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di brivaracetam*

Dati *in vitro* suggeriscono che brivaracetam ha un basso potenziale di interazione. La principale via di trasformazione di brivaracetam è per idrolisi CYP-indipendente. Una seconda via di trasformazione comporta idrossilazione mediata da CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam possono aumentare in caso di co-somministrazione con forti inibitori di CYP2C19 (ad es. fluconazolo, fluvoxamina), ma il rischio di un'interazione CYP2C19-mediata clinicamente rilevante è considerato basso. Sono disponibili dati clinici limitati che suggeriscono che la co-somministrazione di cannabidiolo può aumentare l'esposizione plasmatica di brivaracetam, probabilmente tramite l'inibizione di CYP2C19, ma la rilevanza clinica è incerta.

### Rifampicina

In soggetti sani la somministrazione concomitante con il potente induttore enzimatico rifampicina (600 mg/die per 5 giorni), riduceva l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di brivaracetam del 45 %. I medici devono prendere in considerazione un aggiustamento della dose di brivaracetam nei pazienti che iniziano o terminano un trattamento con rifampicina.

### FAE potenti induttori enzimatici

Le concentrazioni plasmatiche di brivaracetam sono diminuite in caso di somministrazione concomitante con FAE potenti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina), ma non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere tabella 1).

### Altri induttori enzimatici

Anche altri potenti induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) possono ridurre l'esposizione sistemica di brivaracetam. Pertanto, l'inizio o la fine di un trattamento con l'erba di San Giovanni deve essere fatto con cautela.

### Effetti di brivaracetam su altri medicinali

Brivaracetam, somministrato a dosi di 50 mg/die o 150 mg/die, non aveva alcuna influenza sull'AUC di midazolam (metabolizzato da CYP3A4). Il rischio di interazioni CYP3A4 clinicamente rilevanti è considerato basso.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brivaracetam esercita poca o nessuna inibizione delle isoforme di CYP450, eccetto che per CYP2C19. Brivaracetam può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2C19 (per es. lansoprazolo, omeprazolo, diazepam). Quando testato *in vitro* brivaracetam non induceva CYP1A1/2 ma induceva moderatamente CYP3A4 e CYP2B6. *In vivo* non è stata rilevata alcuna induzione di CYP3A4 (vedere midazolam sopra). L'induzione di CYP2B6 non è stata studiata *in vivo* e brivaracetam può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2B6 (per es. efavirenz). Studi di interazione *in vitro* per determinare i potenziali effetti inibitori sui trasportatori hanno concluso che non vi sono effetti clinicamente rilevanti, eccetto che per OAT3. *In vitro*, brivaracetam inibisce OAT3 con metà della concentrazione massima inibente che risulta 42 volte superiore alla  $C_{max}$  alla dose clinica massima. Brivaracetam 200 mg/die può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3.

### Farmaci antiepilettici

Potenziali interazioni tra brivaracetam (da 50 mg/die a 200 mg/die) e altri FAE sono state studiate in un'analisi aggregata delle concentrazioni plasmatiche del farmaco da tutti gli studi di fase 2-3, in un'analisi farmacocinetica di popolazione di studi clinici di fase 2-3 controllati verso placebo, e in appositi studi di interazione farmaco-farmaco (per i seguenti FAE: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina e topiramato). L'effetto delle interazioni sulla concentrazione plasmatica è riassunto in tabella 1 (l'aumento è indicato come "↑" e la diminuzione come "↓", l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo come "AUC", la concentrazione massima osservata come "C<sub>max</sub>").

Tabella 1: Interazioni farmacocinetiche tra brivaracetam e altri FAE

FAE co-somministrati	Influenza dei FAE sulla concentrazione plasmatica di brivaracetam	Influenza di brivaracetam sulla concentrazione plasmatica dei FAE
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C <sub>max</sub> 13 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Carbamazepina – Nessuna Carbamazepina-epossido ↑ (Vedere di seguito) Nessun aggiustamento della dose necessario.
Clobazam	Nessun dato disponibile	Nessuna

Clonazepam	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lacosamide	Nessun dato disponibile	Nessuna
Lamotrigina	Nessuna	Nessuna
Levetiracetam	Nessuna	Nessuna
Oxcarbapazina	Nessuna	Nessuna (monoidrossi-derivato, MHD)
Fenobarbitale	AUC 19 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna
Fenitoina	AUC 21 % ↓ Nessun aggiustamento della dose necessario.	Nessuna <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Pregabalin	Nessun dato disponibile	Nessuna
Topiramato	Nessuna	Nessuna
Acido valproico	Nessuna	Nessuna
Zonisamide	Nessun dato disponibile	Nessuna

<sup>a</sup> sulla base di uno studio che ha comportato la somministrazione di una dose sovratrapuntica di 400 mg/die di brivaracetam

### *Carbamazepina*

Brivaracetam è un moderato inibitore reversibile della epossido idrolasi, il che determina un aumento della concentrazione di carbamazepina-epossido, un metabolita attivo della carbamazepina. In studi clinici controllati, la concentrazione plasmatica di carbamazepina-epossido aumentava in media del 37 %, del 62 % e del 98 % con poca variabilità, a dosi di brivaracetam, rispettivamente, di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Non sono stati osservati rischi per la sicurezza. Non c'è stato alcun effetto additivo di brivaracetam e valproato sull'AUC di carbamazepina-epossido.

### Contraccettivi orali

La somministrazione concomitante di brivaracetam (100 mg/die) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) non ha influenzato la farmacocinetica di nessuna delle due sostanze. Quando brivaracetam è stato co-somministrato ad una dose di 400 mg/die (il doppio della dose massima giornaliera raccomandata) con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), si osservava una riduzione delle AUC di estrogeno e progestinico del 27 % e del 23 % rispettivamente, senza impatto sulla soppressione dell'ovulazione. Non c'era generalmente alcun cambiamento nei profili concentrazione-tempo dei marcatori endogeni, estradiolo, progesterone, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH), e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

I medici devono discutere la pianificazione familiare e la contraccezione con le donne in età fertile che assumono brivaracetam (vedere Gravidanza).

Se una donna sta pianificando una gravidanza, l'uso di brivaracetam deve essere accuratamente rivalutato.

### Gravidanza

#### *Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale*

Per tutti i farmaci antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie di donne in trattamento con epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore al tasso della popolazione generale, che è di circa il 3 %. Nella popolazione trattata, è stato osservato un aumento delle

malformazioni nelle donne sottoposte a politerapia; tuttavia, non è stato chiarito fino a che punto ciò sia dovuto al trattamento e/o alla condizione preesistente.

L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

#### *Rischio correlato a brivaracetam*

Vi è una quantità limitata di dati derivanti dall'utilizzo di brivaracetam in donne in gravidanza. Non ci sono dati sul trasferimento placentare negli esseri umani, ma nei ratti è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. Studi sull'animale non hanno rilevato alcun potenziale teratogeno di brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

Negli studi clinici brivaracetam è stato utilizzato come terapia aggiuntiva e, quando utilizzato con carbamazepina, ha indotto un aumento dose-dipendente nella concentrazione del suo metabolita attivo, carbamazepina-epossido (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati sufficienti per stabilire la rilevanza clinica di questo effetto in gravidanza.

Come misura precauzionale, brivaracetam non deve essere usato durante la gravidanza a meno che ciò non sia clinicamente necessario (ovvero, se il beneficio per la madre sia nettamente superiore al potenziale rischio per il feto).

#### Allattamento

Brivaracetam è escreto nel latte materno umano. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere brivaracetam, tenendo in considerazione il beneficio del medicinale per la madre. In caso di co-somministrazione di brivaracetam e carbamazepina, la quantità di carbamazepina-epossido escreta nel latte materno potrebbe aumentare. Non ci sono dati sufficienti per definirne il significato clinico.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di brivaracetam sulla fertilità nella specie umana. Nei ratti, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità con brivaracetam (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Brivaracetam altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa di possibili differenze di sensibilità individuale, alcuni pazienti potrebbero manifestare sonnolenza, capogiro, e altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale (SNC). I pazienti devono essere avvertiti di non guidare un'auto o far funzionare altri macchinari potenzialmente pericolosi fino a quando non hanno familiarizzato con gli effetti di brivaracetam sulla loro capacità di svolgere queste attività.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (> 10%) con il trattamento con brivaracetam sono state: sonnolenza (14,3 %) e capogiro (11,0 %). Esse erano solitamente di intensità da lieve a moderata. Sonnolenza e affaticamento sono state riportate con una maggiore incidenza con l'aumentare della dose.

Il tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse è stato del 3,5 %, del 3,4 % e del 4,0 % per i pazienti randomizzati a brivaracetam, rispettivamente, alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die e del 1,7 % per i pazienti randomizzati al placebo. Le reazioni avverse che più

frequentemente hanno determinato l'interruzione della terapia con brivaracetam sono state capogiro (0,8 %) e convulsione (0,8 %).

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente, le reazioni avverse, che sono state identificate sulla base della revisione del database di sicurezza dei tre studi controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni, sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse da studi clinici</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Comune	Influenza
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Non comune	Neutropenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Ipersensibilità di tipo I
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Appetito ridotto
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Depressione, ansia, insonnia, irritabilità
	Non comune	Ideazione suicidaria, disturbo psicotico aggressività, agitazione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Capogiro, sonnolenza
	Comune	Convulsione, vertigine
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Nausea, vomito, stipsi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Affaticamento

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

La neutropenia è stata riportata nello 0,5 % (6/1099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0 % (0/459) dei pazienti con placebo. Quattro di questi soggetti avevano una ridotta conta dei neutrofili al basale ed erano andati incontro ad un'ulteriore diminuzione della conta dei neutrofili dopo aver iniziato il trattamento con brivaracetam. Nessuno dei 6 casi di neutropenia era severo, aveva richiesto qualche specifico trattamento o aveva portato ad interruzione di brivaracetam e nessuno aveva avuto infezioni associate.

L'ideazione suicidaria è stata riportata nello 0,3 % (3/1099) dei pazienti trattati con brivaracetam e nello 0,7 % (3/459) con placebo. Negli studi clinici a breve termine di brivaracetam in pazienti con epilessia, non ci sono stati casi di suicidio portato a termine né di tentato suicidio; tuttavia entrambi sono stati riportati in studi di estensione in aperto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni indicative di ipersensibilità immediata (di tipo I) sono state riportate durante lo sviluppo clinico in un piccolo numero di pazienti trattati con brivaracetam (9/3022).



Le reazioni avverse con la somministrazione endovenosa apparivano generalmente simili a quelle osservate con la somministrazione orale. La somministrazione endovenosa era associata a dolore in sede di infusione nel 2,8 % dei pazienti.

### Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di brivaracetam osservato nei bambini a partire da 1 mese di età è risultato coerente con quello osservato negli adulti. Negli studi in aperto, non controllati, a lungo termine, l'ideazione suicidaria è stata riportata nel 4,7% dei pazienti pediatrici (valutata dai 6 anni in poi, più comune negli adolescenti) rispetto al 2,4% degli adulti e i disturbi del comportamento sono stati riportati nel 24,8% dei pazienti pediatrici rispetto al 15,1% degli adulti. La maggior parte degli eventi era di intensità lieve o moderata, non grave e non ha portato all'interruzione del medicinale sperimentale. Un'ulteriore reazione avversa riportata nei bambini è stata l'iperattività psicomotoria (4,7%).

Non è stato identificato alcun quadro specifico di evento avverso (AE) nei bambini da 1 mese a meno di 4 anni di età rispetto ai gruppi di età pediatrica maggiore. Non sono state identificate informazioni significative in materia di sicurezza indicanti una incidenza crescente di un particolare AE in questo gruppo di età. Poiché i dati disponibili in bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati, brivaracetam non è indicato in questa fascia di età. I dati clinici disponibili nei neonati sono limitati.

### Anziani

Dei 130 soggetti anziani arruolati nel programma di sviluppo di fase 2/3 di brivaracetam (44 con epilessia), 100 avevano 65-74 anni e 30 avevano 75-84 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti più giovani.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Vi è una limitata esperienza clinica con il sovradosaggio con brivaracetam negli esseri umani. Sonnolenza e capogiro sono stati riportati in un soggetto sano trattato con una singola dose di 1.400 mg di brivaracetam.

Nell'esperienza post-marketing, le seguenti reazioni avverse sono state segnalate a seguito di sovradosaggio di brivaracetam: nausea, vertigini, disturbo dell'equilibrio, ansia, affaticamento, irritabilità, aggressività, insonnia, depressione e ideazione suicidaria. In generale, le reazioni avverse associate al sovradosaggio di brivaracetam sono state coerenti con le reazioni avverse note.

### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con brivaracetam. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto. Dal momento che meno del 10 % di brivaracetam è escreto nelle urine, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance di brivaracetam (vedere paragrafo 5.2).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX23.

#### Meccanismo d'azione

Brivaracetam mostra un'affinità elevata e selettiva per la proteina 2° della vescicola sinaptica (SV2A), una glicoproteina transmembrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine. Sebbene l'esatto ruolo di questa proteina rimanga da chiarire, si è dimostrato che modula l'esocitosi dei neurotrasmettitori. Si ritiene che il legame con SV2A sia il meccanismo principale alla base dell'attività anticonvulsivante di brivaracetam.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di brivaracetam per la terapia aggiuntiva delle crisi a esordio parziale (POS) è stata stabilita in 3 studi clinici multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a dose fissa, in soggetti di età uguale o superiore a 16 anni. La dose giornaliera di brivaracetam variava da 5 mg/die a 200 mg/die nell'ambito di questi studi. Tutti gli studi avevano un periodo basale di 8 settimane, seguito da un periodo di trattamento di 12 settimane senza titolazione della dose. 1.558 pazienti hanno ricevuto il medicinale sperimentale, 1.099 dei quali hanno ricevuto brivaracetam. I criteri di arruolamento dello studio prevedevano che i pazienti avessero POS non controllate nonostante il trattamento con 1 o 2 FAE concomitanti. Si richiedeva che i pazienti avessero avuto almeno 8 POS durante il periodo basale. Gli endpoint primari negli studi di fase 3 erano la riduzione percentuale della frequenza di POS rispetto al placebo e il tasso di risposta del 50 %, basato sulla riduzione del 50 % della frequenza di POS rispetto al basale.

I FAE più comunemente assunti al momento dell'ingresso nello studio erano: carbamazepina (40,6 %), lamotrigina (25,2 %), valproato (20,5 %), oxcarbazepina (16,0 %), topiramato (13,5 %), fenitoina (10,2 %) e levetiracetam (9,8 %). La frequenza mediana delle crisi al basale in tutti e 3 gli studi era di 9 crisi in 28 giorni. I pazienti avevano una durata media di epilessia di circa 23 anni.

I risultati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 2. Nel complesso, brivaracetam era efficace per il trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio parziale in pazienti di età uguale o superiore ai 16 anni tra i 50 mg/die e i 200 mg/die.

Tabella 2: Principali risultati di efficacia per la frequenza delle crisi ad esordio parziale in 28 giorni

Studio	Placebo	Brivaracetam		
		* Statisticamente significativo (p-value)		
		50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die
<b>Studio N01253</b> <sup>(1)</sup>				
	n =96	n =101		
Tasso di risposta del 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studio N01252</b> <sup>(1)</sup>				
	n =100	n =99	n =100	
Tasso di risposta del 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studio N01358</b>				
	n =259		n =252	n =249
Tasso di risposta del 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Riduzione percentuale rispetto al placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale sperimentale

\* Statisticamente significativo

~ Dose non studiata

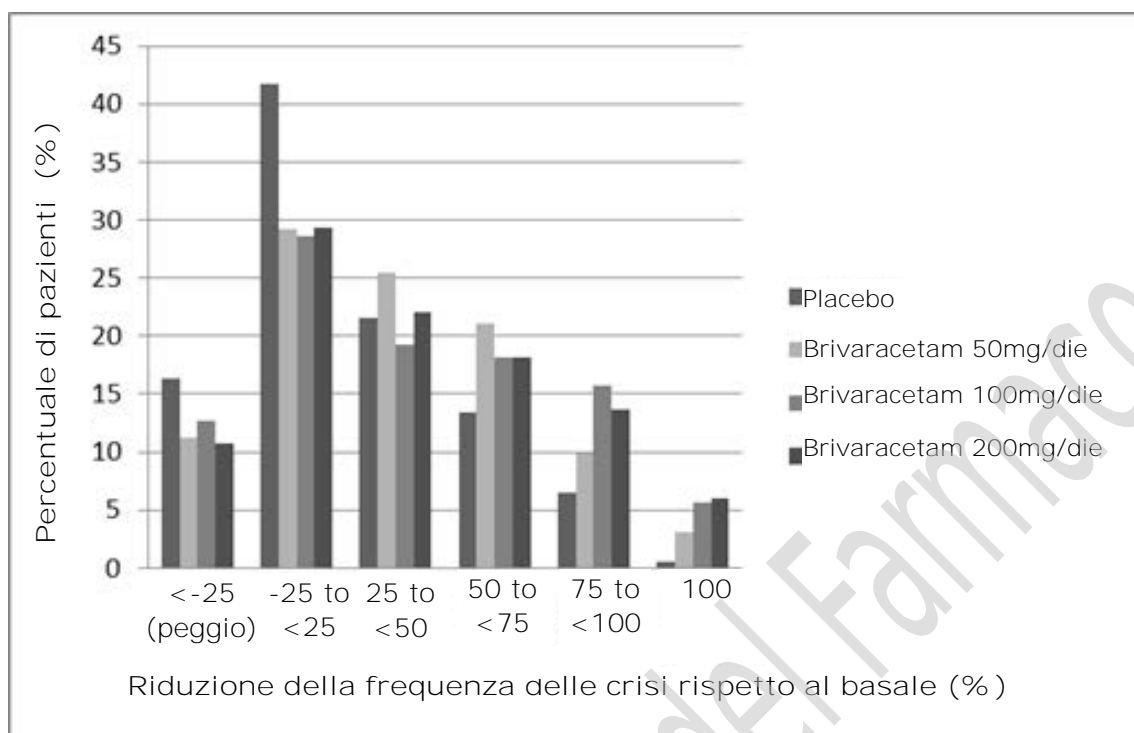
<sup>(1)</sup> Approssimativamente il 20 % dei pazienti era in trattamento concomitante con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> L'endpoint primario per N01252 non ha raggiunto la significatività statistica in base alla procedura di test sequenziale. La dose di 100 mg/die era nominalmente significativa.

Negli studi clinici, si è ottenuta una riduzione della frequenza delle crisi rispetto al placebo più alta con la dose di 100 mg/die rispetto alla dose di 50 mg/die. A parte aumenti dose-dipendenti nelle incidenze di sonnolenza ed affaticamento, brivaracetam alla dose di 50 mg/die e 100 mg/die aveva un profilo di sicurezza simile, anche per quanto riguarda gli eventi avversi SNC-correlati e l'uso a lungo termine.

La figura 1 mostra la percentuale di pazienti (esclusi i pazienti in trattamento concomitante con levetiracetam) per categoria di riduzione della frequenza di POS rispetto al basale per 28 giorni, in tutti e 3 gli studi. I pazienti con un aumento superiore al 25 % di POS sono mostrati a sinistra come "peggiorati". I pazienti con un miglioramento in termini di riduzione percentuale nella frequenza di POS rispetto al basale sono mostrati nelle 4 categorie più a destra. Le percentuali di pazienti con una riduzione di almeno il 50 % nella frequenza delle crisi sono state del 20,3 %, del 34,2 %, del 39,5 % e del 37,8 %, rispettivamente per placebo, 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die.

Figura 1: Percentuale di pazienti per categoria di risposta alle crisi, per brivaracetam e placebo, nel corso di 12 settimane in tutti e tre gli studi clinici registrativi in doppio cieco



In un'analisi aggregata dei tre studi clinici registrativi, non è stata osservata alcuna differenza di efficacia (misurata come tasso di risposta del 50 %) entro il range di dosaggio da 50 mg/die a 200 mg/die, quando brivaracetam è dato in combinazione con FAE induttori o non induttori. Negli studi clinici il 2,5 % (4/161), il 5,1 % (17/332) e il 4,0 % (10/249) dei pazienti trattati con brivaracetam, rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, è risultato libero da crisi durante il periodo di trattamento di 12 settimane, rispetto allo 0,5 % (2/418) col placebo.

Un miglioramento della riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi in 28 giorni è stato osservato in pazienti con crisi di tipo IC (crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie) al basale, trattati con brivaracetam (nel 66,6 % (n=62), nel 61,2 % (n=100) e nell'82,1 % (n=75) dei pazienti trattati con brivaracetam rispettivamente alla dose di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die, rispetto al 33,3 % (n=115) col placebo).

L'efficacia di brivaracetam in monoterapia non è stata dimostrata. Brivaracetam non è raccomandato per l'uso in monoterapia.

#### Trattamento con levetiracetam

In due studi clinici randomizzati di fase 3 controllati verso placebo, levetiracetam è stato somministrato come FAE concomitante in circa il 20 % dei pazienti. Sebbene il numero di soggetti sia limitato, non vi è stato alcun beneficio osservato di brivaracetam verso placebo nei pazienti trattati contemporaneamente con levetiracetam, il che può indicare competizione al sito di legame SV2A. Non sono stati riscontrati ulteriori problemi sulla sicurezza o sulla tollerabilità.

In un terzo studio, un'analisi pre-specificata ha dimostrato efficacia rispetto al placebo per 100 mg/die e 200 mg/die nei pazienti con precedente esposizione a levetiracetam. L'efficacia più bassa osservata in questi pazienti rispetto ai pazienti levetiracetam-naïve era probabilmente dovuta al più elevato numero di FAE utilizzati in precedenza e alla più alta frequenza di crisi al basale.

*Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

I tre studi clinici registrativi in doppio-cieco controllati verso placebo comprendevano 38 pazienti anziani tra i 65 e gli 80 anni. Sebbene i dati siano limitati, l'efficacia è risultata paragonabile a quella riscontrata nei soggetti più giovani.

*Studi di estensione in aperto*

Considerati tutti gli studi, l'81,7 % dei pazienti che hanno completato gli studi randomizzati sono stati arruolati negli studi di estensione in aperto a lungo termine. Dall'entrata negli studi randomizzati, il 5,3 % dei soggetti esposti a brivaracetam per 6 mesi (n = 1.500) era libero da crisi, rispetto al 4,6 % ed al 3,7 % dei soggetti esposti, rispettivamente, per 12 mesi (n = 1.188) e per 24 mesi (n = 847).

Tuttavia, dal momento che un'elevata percentuale di soggetti (26 %) ha interrotto lo studio in aperto per mancanza di efficacia, potrebbe essersi verificato un bias di selezione, poiché i soggetti che sono rimasti nello studio hanno risposto meglio di quelli che ne sono usciti prematuramente.

Nei pazienti che sono stati seguiti negli studi di estensione in aperto per un periodo massimo di 8 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli studi clinici a breve termine controllati verso placebo.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, le crisi ad esordio parziale presentano una fisiopatologia simile a quanto osservato negli adolescenti e negli adulti. L'esperienza con i farmaci antiepilettici suggerisce che i risultati degli studi di efficacia eseguiti negli adulti possono essere applicati ai bambini fino a 2 anni di età, a condizione che vengano stabiliti adeguamenti della dose pediatrica e che sia stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafi 5.2 e 4.8). Le dosi nei pazienti di età superiore a 2 anni sono state definite secondo adeguamenti della dose basati sul peso che sono risultati in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche simili a quelle osservate negli adulti che assumono dosi efficaci (paragrafo 5.2).

Uno studio in aperto sulla sicurezza a lungo termine non controllato ha incluso bambini (da 1 mese a meno di 16 anni di età) che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2), bambini che hanno continuato il trattamento dopo aver completato lo studio e.v. (per via endovenosa) sulla sicurezza e bambini direttamente arruolati nello studio di sicurezza. I bambini che sono stati arruolati direttamente hanno ricevuto una dose iniziale di brivaracetam pari a 1 mg/kg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata incrementata fino a 5 mg/kg/die raddoppiando la dose a intervalli settimanali. Nessun bambino ha ricevuto una dose superiore a 200 mg/die. Per i bambini con peso pari o superiore a 50 kg, la dose iniziale di brivaracetam era 50 mg/die e, a seconda della risposta e della tollerabilità, la dose è stata aumentata fino a un massimo di 200 mg/die con incrementi settimanali di 50 mg/die.

Dagli studi aggregati in aperto sulla sicurezza e di farmacocinetica nella terapia aggiuntiva, 186 bambini con POS nell'intervallo di età da 1 mese a meno di 16 anni hanno ricevuto brivaracetam e di questi 149 sono stati trattati per  $\geq 3$  mesi, 138 per  $\geq 6$  mesi, 123 per  $\geq 12$  mesi, 107 per  $\geq 24$  mesi e 90 per  $\geq 36$  mesi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con brivaracetam in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per epilessia con crisi ad esordio parziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Brivaracetam compresse rivestite con film, soluzione orale e soluzione iniettabile per via endovenosa mostra la stessa AUC, mentre la concentrazione plasmatica massima è leggermente più alta dopo somministrazione endovenosa. Brivaracetam mostra una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente, con bassa variabilità intra- ed inter-individuale, e presenta completo assorbimento, legame con le proteine molto basso, escrezione renale in seguito ad ampia biotrasformazione e metaboliti farmacologicamente inattivi.

## Assorbimento

Brivaracetam è rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale e la sua biodisponibilità assoluta è all'incirca del 100 %. La mediana del  $t_{max}$  per le compresse assunte senza cibo è di 1 ora (il range del  $t_{max}$  è da 0,25 a 3 ore).

La co-somministrazione con un pasto ricco di grassi rallentava il tasso di assorbimento (mediana del  $t_{max}$  pari a 3 ore) e determinava una riduzione della concentrazione plasmatica massima (del 37 % più bassa) di brivaracetam, mentre l'entità dell'assorbimento rimaneva invariata.

## Distribuzione

Brivaracetam si lega debolmente ( $\leq 20$  %) alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di 0,5 L/kg, valore vicino a quello dell'acqua corporea totale.

Grazie alla sua lipofilità (Log P), brivaracetam ha elevata permeabilità attraverso la membrana cellulare.

## Biotrasformazione

Brivaracetam viene principalmente metabolizzato per idrolisi del gruppo ammidico a formare il corrispondente acido carbossilico (per circa il 60 % dell'eliminazione), e secondariamente per idrossilazione della catena laterale propilica (per circa il 30 % dell'eliminazione). L'idrolisi del gruppo ammidico che porta al metabolita acido carbossilico (34 % della dose nelle urine) è supportata dall'amidasi epatica ed extra-epatica. *In vitro*, l'idrossilazione di brivaracetam è mediata principalmente da CYP2C19. Entrambi i metaboliti sono ulteriormente metabolizzati a formare un acido idrossilato comune, formato prevalentemente per idrossilazione della catena laterale propilica sul metabolita acido carbossilico (principalmente da CYP2C9). *In vivo*, in soggetti umani con mutazioni inattivanti di CYP2C19, la produzione del metabolita idrossilato è ridotta di 10 volte, mentre brivaracetam stesso è aumentato del 22 % o del 42 % nei soggetti con uno o entrambi gli alleli mutati. I tre metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

## Eliminazione

Brivaracetam viene eliminato principalmente per via metabolica e attraverso l'escrezione nelle urine. Più del 95 % della dose, compresi i metaboliti, viene escreta nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Meno dell'1 % della dose viene escreta nelle feci e meno del 10 % di brivaracetam viene escreto immodificato nelle urine. L'emivita plasmatica terminale ( $t_{1/2}$ ) è di circa 9 ore. La clearance plasmatica totale nei pazienti è stata stimata a 3,6 L/h.

## Linearità

La farmacocinetica è proporzionale alla dose da 10 fino ad almeno 600 mg.

## Interazioni con medicinali

Brivaracetam viene eliminato attraverso diverse vie che includono escrezione renale, idrolisi non CYP-mediata e ossidazioni CYP-mediate. *In vitro*, brivaracetam non è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) umana, né delle proteine della resistenza multifarmaco (MRP) 1 e 2, e probabilmente neanche del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3. Analisi *in vitro* hanno mostrato che la trasformazione di brivaracetam non dovrebbe essere significativamente influenzata da inibitori dei CYP (es. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

*In vitro* brivaracetam non è risultato essere un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 o dei trasportatori P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1,

OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1, a concentrazioni clinicamente rilevanti. In vitro brivaracetam non induceva CYP1A2.

### Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

#### *Anziani (di età uguale o superiore a 65 anni)*

In uno studio in soggetti anziani (da 65 a 79 anni; con clearance della creatinina da 53 a 98 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ai quali venivano somministrati 400 mg/die di brivaracetam, divisi in due somministrazioni, l'emivita plasmatica di brivaracetam era di 7,9 ore e di 9,3 ore, rispettivamente, nel gruppo da 65 a 75 anni e in quello oltre i 75 anni. La clearance plasmatica di brivaracetam allo stato stazionario era simile (0,76 mL/min/kg) a quella di soggetti giovani sani di sesso maschile (0,83 mL/min/kg) (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

Uno studio condotto in soggetti con compromissione renale severa (con clearance della creatinina <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e che non necessitavano di dialisi), ha rivelato che l'AUC plasmatica di brivaracetam era moderatamente aumentata (+21 %) rispetto ai controlli sani, mentre l'AUC dei metaboliti acido, idrossi e idrossiacido era aumentata, rispettivamente, di 3, 4, e 21 volte. La clearance renale di questi metaboliti non attivi era ridotta di 10 volte. Il metabolita idrossiacido non ha evidenziato alcun problema di sicurezza negli studi preclinici. Brivaracetam non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Uno studio di farmacocinetica in soggetti con cirrosi epatica (classi Child-Pugh A, B, e C) ha mostrato incrementi simili nell'esposizione a brivaracetam indipendentemente dalla gravità della malattia (50 %, 57 % e 59 %), rispetto ai controlli sani. (vedere paragrafo 4.2).

#### *Peso corporeo*

Una diminuzione del 40 % della concentrazione plasmatica allo stato stazionario è stata stimata in un range di peso corporeo da 46 kg a 115 kg. Tuttavia, non si ritiene che questa sia una differenza clinicamente rilevante.

#### *Sesso*

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di brivaracetam dovute al sesso.

#### *Razza*

La farmacocinetica di brivaracetam non era significativamente influenzata dalla razza (caucasica, asiatica) in un modello farmacocinetico di popolazione da pazienti con epilessia. Il numero di pazienti di altre etnie era limitato.

#### *Relazione farmacocinetica/farmacodinamica*

EC 50 (concentrazione plasmatica di brivaracetam corrispondente al 50 % dell'effetto massimo) è stato stimato essere pari a 0,57 mg/L. Questa concentrazione plasmatica è leggermente al di sopra dell'esposizione mediana ottenuta dopo dosi di brivaracetam di 50 mg/die. Un'ulteriore riduzione della frequenza delle crisi viene ottenuta aumentando la dose a 100 mg/die e raggiunge un plateau a 200 mg/die.

### Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica con la soluzione orale di brivaracetam, con un periodo di valutazione di 3 settimane con una titolazione settimanale fissa a 3 fasi, sono stati valutati 99 soggetti di età da 1 mese a <16 anni. Brivaracetam è stato somministrato a dosi settimanali crescenti di circa 1 mg/kg/die, 2 mg/kg/die e 4 mg/kg/die. Tutte le dosi sono state aggiustate in base al peso corporeo e non hanno superato il limite massimo di 50 mg/die, 100 mg/die e 200 mg/die. Alla fine del periodo di valutazione, i soggetti potevano essere idonei ad accedere ad uno studio di follow-up a lungo termine

continuando ad assumere l'ultima dose ricevuta (vedere paragrafo 4.8). Le concentrazioni plasmatiche si sono dimostrate essere proporzionali alla dose in tutti i gruppi di età. Il modello farmacocinetico di popolazione è stato eseguito sulla base di un numero ridotto di campionamenti per la rilevazione della concentrazione plasmatica effettuati nello studio di farmacocinetica di 3 settimane e nello studio di follow-up a lungo termine in corso. Nell'analisi sono stati inclusi 232 pazienti pediatrici con epilessia, di età compresa tra 2 mesi e 17 anni. L'analisi ha indicato che le dosi di 5,0 (peso corporeo 10-20 kg) e 4,0 mg/kg/die (peso corporeo 20-50 kg) forniscono la stessa concentrazione plasmatica media allo stato stazionario che si ha in adulti trattati con 200 mg/die. La clearance plasmatica stimata era 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h e 3,19 l/h rispettivamente per bambini di peso pari a 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. In confronto, nei pazienti adulti (peso corporeo di 70 kg) è stata stimata una clearance plasmatica di 3,58 l/h.

Attualmente non sono disponibili dati clinici nei neonati.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di *safety pharmacology*, gli effetti predominanti erano SNC-correlati (principalmente, depressione transitoria del SNC e diminuzione dell'attività locomotoria spontanea) visti a multipli (di più di 50 volte) della dose farmacologicamente attiva di brivaracetam, 2 mg/kg. Le funzioni di apprendimento e memoria non erano influenzate.

Risultati non osservati negli studi clinici, ma visti in studi di tossicologia a dosi ripetute sul cane ad esposizioni plasmatiche simili all'AUC plasmatica clinica, riguardavano effetti epatotossici (principalmente porfiria). Tuttavia, dati tossicologici raccolti su brivaracetam e su un composto strutturalmente correlato, indicano che i cambiamenti del fegato del cane si sono sviluppati attraverso meccanismi non pertinenti per gli esseri umani. Nessuna alterazione del fegato è stata vista in ratti e scimmie in seguito a somministrazione cronica di brivaracetam a 5 e 42 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC. Nelle scimmie, segni a carico del SNC (perdita di vitalità, perdita di equilibrio, movimenti goffi) si sono verificati a una concentrazione pari a 64 volte la C<sub>max</sub> clinica), divenendo meno evidenti nel corso del tempo.

Studi di genotossicità non hanno rilevato alcuna attività mutagenica o clastogenica. Studi di cancerogenicità non hanno evidenziato alcun potenziale oncogenico nei ratti, mentre si ritiene che le aumentate incidenze di tumori epatocellulari in topi maschi siano dovute ad un meccanismo d'azione non genotossico legato all'induzione fenobarbitone-simile degli enzimi del fegato, che è un noto fenomeno specifico dei roditori.

Brivaracetam non influenzava la fertilità maschile o femminile e non ha dimostrato alcun potenziale teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Si è osservata embriotossicità nei conigli ad una dose di brivaracetam tossica per la madre con un livello di esposizione pari ad 8 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata. Nei ratti, è stato mostrato che brivaracetam attraversa facilmente la placenta e viene escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento con concentrazioni simili ai livelli plasmatici materni.

Brivaracetam non ha mostrato alcun potenziale di dipendenza nei ratti.

#### Studi su animali giovani

Nei ratti giovani, livelli di esposizione a brivaracetam da 6 a 15 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC alla dose massima raccomandata, inducevano effetti avversi sullo sviluppo (ad esempio mortalità, segni clinici, riduzione del peso corporeo e peso del cervello inferiore). Non ci sono stati effetti avversi sulla funzionalità del SNC, né all'esame neuropatologico ed istopatologico del cervello. Nei cani giovani, i cambiamenti indotti da brivaracetam ad un livello di esposizione pari 6 volte l'AUC clinica, sono stati simili a quelli osservati negli animali adulti. Non ci sono stati effetti avversi in nessuno degli endpoint standard di sviluppo o maturazione.



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato (triidrato)  
Acido acetico glaciale (per la regolazione del pH)  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

Dopo la diluizione, la soluzione iniettabile/per infusione di brivaracetam è risultata essere fisicamente compatibile e chimicamente stabile quando mescolata con i diluenti elencati nel paragrafo 6.6 per 24 ore e conservata in sacche di PVC o poliolefina a temperatura fino a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione durante l'uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro (tipo I) di capacità nominale di 6 mL, con tappi di gomma siliconata bromobutilica e sigillati con un cappuccio a strappo di alluminio/polipropilene. Ciascun flaconcino monouso contiene un volume estraibile di non meno di 5 mL di soluzione iniettabile/per infusione.

Ciascuna confezione contiene 10 flaconcini.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Questo prodotto medicinale è destinato ad essere utilizzato una sola volta; qualsiasi soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Il prodotto non deve essere utilizzato, in presenza di particolato o alterazioni del colore.

La soluzione iniettabile/per infusione di brivaracetam è fisicamente compatibile e chimicamente stabile quando mescolata con i seguenti diluenti

Diluenti

- Soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg /mL (0,9 %)
- Soluzione per iniezione di glucosio 50 mg /mL (5 %)
- Soluzione per iniezione di Ringer lattato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1073/022

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 Gennaio 2016  
Data del rinnovo più recente: 09 Ottobre 2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).