FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brivaracetam Vivanta 25 mg Filmtabletten
Brivaracetam Vivanta 50 mg Filmtabletten
Brivaracetam Vivanta 75 mg Filmtabletten
Brivaracetam Vivanta 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 25 mg Brivaracetam
Eine Filmtablette enthält 50 mg Brivaracetam
Eine Filmtablette enthält 75 mg Brivaracetam
Eine Filmtablette enthält 100 mg Brivaracetam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 25 mg-Filmtablette enthält 91 mg Lactose.
Jede 50 mg-Filmtablette enthält 182 mg Lactose.
Jede 75 mg-Filmtablette enthält 273 mg Lactose.
Jede 100 mg-Filmtablette enthält 364 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Brivaracetam Vivanta 25 mg Filmtabletten
Pinkfarbene, ovale Filmtablette, ca. 9 mm lang und 5 mm breit, mit der Prägung „B11“ auf einer Seite und „M“ auf der anderen Seite

Brivaracetam Vivanta 50 mg Filmtabletten
Gelbe, ovale Filmtablette, ca. 12 mm lang und 7 mm breit, mit der Prägung „B12“ auf einer Seite und „M“ auf der anderen Seite

Brivaracetam Vivanta 75 mg Filmtabletten
Violette, ovale Filmtablette, ca. 13 mm lang und 7 mm breit, mit der Prägung „B13“ auf einer Seite und „M“ auf der anderen Seite

Brivaracetam Vivanta 100 mg Filmtabletten
Weiße, ovale Filmtablette, ca. 15 mm lang und 8 mm breit, mit der Prägung „B14“ auf einer Seite und „M“ auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brivaracetam Vivanta wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Arzt sollte die nach Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Dosis soll zweimal täglich in zwei gleich großen Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht werden.

Empfohlene Anfangsdosis	**Empfohlene Erhaltungsdosis**	**Therapeutischer Dosisbereich***
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene		
50 mg/Tag (oder 100 mg/Tag)**	100 mg/Tag	50 – 200 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2 mg/kg/Tag)**	2 mg/kg/Tag	1 – 4 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2,5 mg/kg/Tag)**	2,5 mg/kg/Tag	1 – 5 mg/kg/Tag

* Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis in diesem effektiven Dosisbereich angepasst werden.
** Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle

Erwachsene
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit 100 mg Brivaracetam/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden.

Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2,5 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2,5 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag angepasst werden.

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

Beendigung der Therapie
Falls Brivaracetam bei Patienten ab 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer Verringerung der Tagesdosis um 50 mg pro Woche.
Falls Brivaracetam bei Patienten unter 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte die Dosis pro Woche maximal um die Hälfte reduziert werden, bis eine Dosis von 1 mg/kg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg) beziehungsweise 50 mg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 50 kg) erreicht ist.
Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen. Basierend auf Daten bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in allen Stadien werden folgende angepasste Dosen empfohlen, die aufgeteilt in 2 Dosen mit einem Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden sollen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Alter und Körpergewicht	**Empfohlene Anfangsdosis**	**Empfohlene maximale Tagesdosis**
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene	50 mg/Tag	150 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg	1 mg/kg/Tag	3 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg	1 mg/kg/Tag	4 mg/kg/Tag

Pädiatrische Patienten unter 2 Jahren
Die Wirksamkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten jünger als 2 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Brivaracetam Filmtabletten müssen zusammen mit Flüssigkeit eingenommen und als Ganzes geschluckt werden. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).Patienten, die die Tabletten nicht als Ganzes schlucken können, oder Patienten, für die die passende Dosis nicht mit ganzen Tabletten zusammengestellt werden kann, sollten Brivaracetam 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken und -verhalten

Suizidgedanken und -verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika – einschließlich Brivaracetam – für verschiedene Indikationen behandelt wurden. In einer Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter klinischer Studien mit Antiepileptika wurde ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten festgestellt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht geklärt und anhand der vorliegenden Daten kann die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Brivaracetam nicht ausgeschlossen werden.
Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten. Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.8 enthaltenen Daten zu pädiatrischen Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit der Behandlung mit Brivaracetam berichtet. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Brivaracetam sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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

Natriumgehalt
Brivaracetam Vivanta Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet. Es gibt begrenzte klinische Daten, die nahelegen, dass die gleichzeitige Gabe von Cannabidiol die Brivaracetam-Plasmaexposition erhöhen kann. Dies geschieht möglicherweise durch die Hemmung von CYP2C19, allerdings ist die klinische Relevanz unklar.

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

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

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

Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel

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

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

Antiepileptika

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

Tabelle 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

Brivaracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinepoxid, der in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 10 %) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3 %) und Schwindel (11 %). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue mit höherer Inzidenz berichtet.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der Sicherheitsdatenbank zu 3 placebokontrollierten klinischen Studien mit festgelegter Dosis für Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren festgestellt wurden und solche, die nach der Markteinführung berichtet wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.
Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Influenza
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Typ-I-Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom(1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue

(1) In Erfahrungen nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie wurde bei 0,5 % (6/1 099) der Brivaracetam-Patienten und 0 % (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam- Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1 099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer kleinen Anzahl von Brivaracetam-Patienten (9/3 022) sind während der klinischen Entwicklung Reaktionen aufgetreten, die auf Allergien vom Soforttyp (Typ I) hindeuten.

Kinder und Jugendliche

Das bei Kindern ab 1 Monat beobachtete Sicherheitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein. In offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudien wurden Suizidgedanken bei 4,7 % der pädiatrischen Patienten (untersucht ab 6 Jahren, häufiger bei Jugendlichen) im Vergleich zu 2,4 % bei Erwachsenen berichtet. Darüber hinaus wurden Verhaltensstörungen bei 24,8 % der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 15,1 % bei Erwachsenen berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Absetzen der Medikation. Eine zusätzliche bei Kindern berichtete Nebenwirkung war die psychomotorische Hyperaktivität (4,7 %).

Es wurde kein spezifisches Muster unerwünschter Ereignisse (UE) bei Kindern ab 1 Monat bis unter 4 Jahren im Vergleich zu älteren pädiatrischen Patientengruppen entdeckt. Es gab keine signifikanten Sicherheitsinformationen, die auf eine höhere Inzidenz eines bestimmten UE in dieser Altersgruppe hindeuten. Da nur begrenzte Daten bei Kindern im Alter unter 2 Jahren vorliegen, ist Brivaracetam für diesen Altersbereich nicht indiziert. Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Neugeborenen vor.

Ältere Probanden

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden gemeldet, der eine Einzeldosis von 1400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung gemeldet: Übelkeit, Vertigo, Gleichgewichtsstörung, Angst, Müdigkeit, Reizbarkeit, Aggressionen, Schlaflosigkeit, Depressionen und Suizidgedanken. Im Allgemeinen stimmten die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung mit den bekannten Nebenwirkungen überein.

Behandlung einer Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (Partial Onset Seizures (POS)) wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studien mit fixer Dosis bei Probanden im Alter ab 16 Jahren festgestellt. Die tägliche Brivaracetam-Dosis lag in diesen Studien zwischen 5 und 200 mg/Tag. Sämtliche Studien beinhalteten eine 8- wöchige Baseline, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase ohne Auftitrierung.
1 558 Patienten erhielten die Prüfmedikation, 1 099 davon Brivaracetam. Die Einschlusskriterien der Studie erforderten, dass die Patienten unkontrollierte fokale Anfälle trotz einer Behandlung mit gleichzeitig entweder 1 oder 2 Antiepileptika hatten. In der Baseline mussten bei den Patienten mindestens 8 fokale Anfälle aufgetreten sein. Die primären Endpunkte in den Phase-3-Studien waren die prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Placebo und die 50%ige Responderrate definiert als 50%ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline.
Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie waren Carbamazepin (40,6 %), Lamotrigin (25,2 %), Valproat (20,5 %), Oxcarbazepin (16,0 %), Topiramat (13,5 %), Phenytoin (10,2 %) und Levetiracetam (9,8 %). Die Anfallshäufigkeit bei Baseline über alle 3 Studien war im Median 9 Anfälle in 28 Tagen. Die Epilepsiedauer betrug bei den Patienten im Mittel etwa 23 Jahre.
Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt gesehen, war Brivaracetam in einer Dosis zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag wirksam als Zusatzbehandlung für fokale Anfälle bei Patienten im Alter ab 16 Jahren.

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

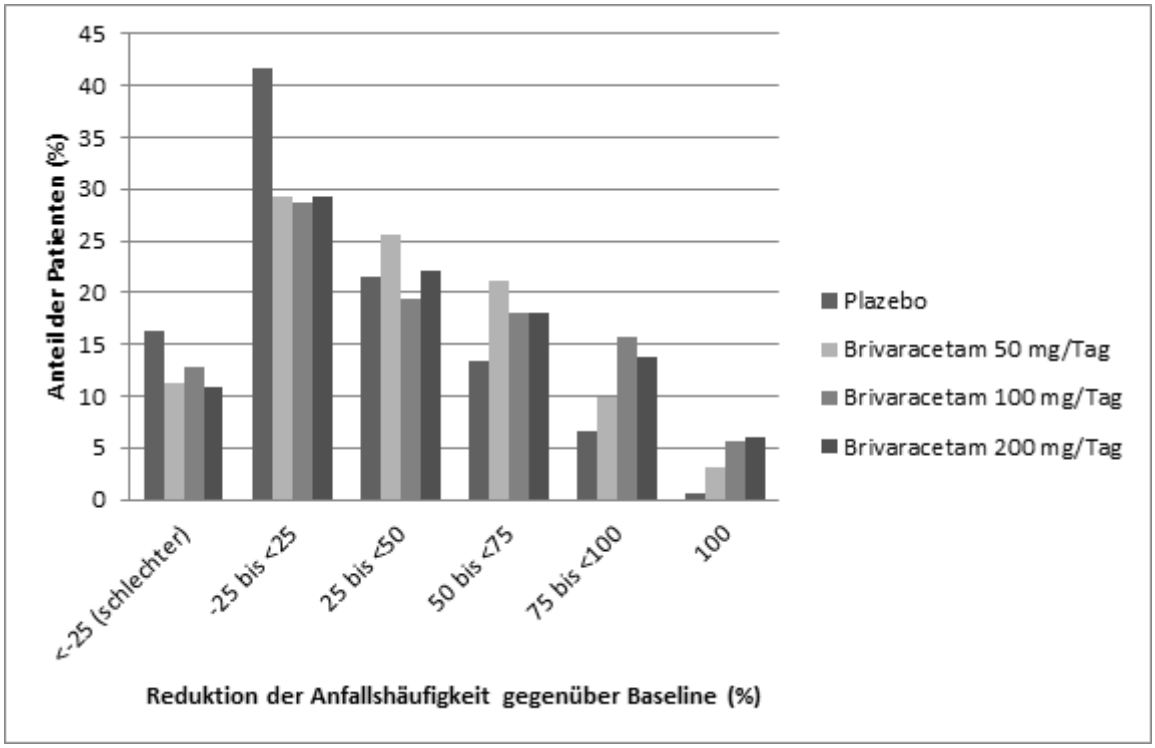
Studie	**Placebo**	**Brivaracetam** *** Statistisch signifikant (p-Wert)**		
		50 mg/ Tag	**100 mg/ Tag**	**200 mg/ Tag**
Studie N01253(1)				
	n = 96	n = 101		
50 % Responderrate	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	22,0* (p = 0,004)	~	~
Studie N01252(1)				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responderrate	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0(2) (p = 0,023)	~
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	9,2 (p = 0,274)	20,5(2) (p = 0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % Responderrate	21,6	~	38,9* (p < 0,001)	37,8* (p < 0,001)
Prozentuale Reduktion im Vergleich zu Placebo (%)	NA	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

n = randomisierte Patienten, die mindestens 1 Dosis der Prüfmedikation erhalten haben
~ Dosis nicht untersucht
* Statistisch signifikant
(1) Annähernd 20 % der Patienten erhielten gleichzeitig Levetiracetam
(2) Das primäre Ergebnis für N01252 erreichte mit dem sequenziellen Testverfahren keine statistische Signifikanz. Die 100 mg/Tag Dosis war nominell signifikant.

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

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

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



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

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

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

Behandlung mit Levetiracetam

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

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

Die an diesen Patienten beobachtete geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten, die Levetiracetam naiv waren, ist wahrscheinlich auf die größere Zahl vorheriger eingesetzter Antiepileptika und die höhere Anfallsfrequenz bei Baseline zurückzuführen.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)
An drei doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Zulassungsstudien nahmen 38 ältere Patienten im Alter zwischen 65 und 80 Jahren teil. Obwohl die Daten begrenzt sind, war die Wirksamkeit mit der von jüngeren Probanden vergleichbar.

Offene Erweiterungsstudien
Über alle Studien wurden 81,7 % der Patienten, welche die randomisierten Studien abgeschlossen hatten, in die offenen Langzeiterweiterungsstudien aufgenommen. Seit Eintritt in die randomisierten Studien waren 5,3 % der Probanden, die Brivaracetam 6 Monate lang erhalten hatten (n=1 500), anfallsfrei, verglichen mit 4,6 % und 3,7 % der Probanden, bei denen die Einnahme über 12 Monate (n=1 188) bzw. 24 Monate (n=847) erfolgte. Da ein großer Anteil der Probanden (26 %) die offenen Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit beendete, könnte ein Selektionsbias aufgetreten sein, da die Probanden, die in der Studie verblieben, besser auf die Behandlung ansprachen als diejenigen, welche die Studie frühzeitig beendeten.
Bei Patienten, die bis zu 8 Jahre in den offenen Erweiterungsstudien nachbeobachtet wurden, war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem in placebokontrollierten Kurzzeit-Studien beobachteten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ab 2 Jahren zeigen fokale Anfälle eine ähnliche Pathophysiologie wie bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die Erfahrungen mit Antiepileptika legen nahe, dass die Ergebnisse von Wirksamkeitsstudien bei Erwachsenen auf Kinder ab einem Alter von 2 Jahren extrapoliert werden können, sofern die pädiatrischen Dosisanpassungen bestätigt wurden und die Sicherheit nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.2 und 4.8). Die Dosierungen bei Patienten ab 2 Jahren wurden durch gewichtsbezogene Dosisanpassungen definiert, um ähnliche Plasmakonzentrationen zu erreichen, wie sie bei Erwachsenen unter wirksamen Dosen beobachtet wurden (Abschnitt 5.2).

Eine unkontrollierte, offene Langzeit-Sicherheitsstudie schloss Kinder (von 1 Monat bis unter 16 Jahren) ein, die nach Abschluss der PK-Studie (siehe Abschnitt 5.2) die Behandlung fortsetzten, Kinder, die nach Abschluss der i.v.(intravenös)-Sicherheitsstudie die Behandlung fortsetzten, sowie Kinder, die direkt in die Sicherheitsstudie aufgenommen wurden. Kinder, die direkt aufgenommen wurden, erhielten eine Anfangsdosis Brivaracetam von 1 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit wurde die Dosis auf bis zu 5 mg/kg/Tag erhöht, indem sie in wöchentlichen Abständen verdoppelt wurde. Kein Kind erhielt eine Dosis von mehr als 200 mg/Tag. Bei Kindern mit einem Körpergewicht ab 50 kg betrug die Anfangsdosis Brivaracetam 50 mg/Tag. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit wurde die Dosis in wöchentlichen Schritten von 50 mg/Tag bis auf maximal
200 mg/Tag erhöht.

Aus den gepoolten offenen Sicherheits- und PK-Studien zur Zusatztherapie erhielten 186 Kinder mit POS im Alter von 1 Monat bis unter 16 Jahren Brivaracetam. Von diesen wurden 149 über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten, 138 über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten, 123 über einen Zeitraum von ≥ 12 Monaten, 107 über einen Zeitraum von ≥ 24 Monaten und 90 über einen Zeitraum von ≥ 36 Monaten behandelt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brivaracetam eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Epilepsie mit fokalen Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Brivaracetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. In vitro wird die Hydroxylierung von Brivaracetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu der gleichen hydroxylierten Säure abgebaut, überwiegend durch Hydroxylierung der Propyl-Seitenkette des Carbonsäure-Metaboliten (hauptsächlich über CYP2C9). In vivo ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-Fache verringert, während Brivaracetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

Elimination

Brivaracetam wird hauptsächlich über Verstoffwechselung und Ausscheidung mit dem Urin eliminiert. Mehr als 95 % der Dosis, einschließlich Metaboliten, werden innerhalb von 72 Stunden nach Einnahme mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % wird über den Stuhl und weniger als 10 % Brivaracetam werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit im Plasma (t1/2) beträgt etwa 9 Stunden. Die gesamte Plasmaclearance bei Patienten wurde auf 3,6 l/Std. geschätzt.

Linearität

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Brivaracetam wird über mehrere Stoffwechselwege abgebaut, einschließlich renaler Exkretion, CYP-unabhängige Hydrolyse und CYP-vermittelte Oxidation. *In vitro* ist Brivaracetam kein Substrat des humanen P-Glycoproteins (P-gp), der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP) 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der Organischen Anionen-Transporter-Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3.
In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte. *In vitro* hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2.

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)
In einer Studie bei älteren Probanden (im Alter von 65 bis 79 Jahre; Kreatinin-Clearance 53 bis 98 ml/Min./1,73 m²), die Brivaracetam 400 mg/Tag auf zwei Gaben pro Tag verteilt erhielten, betrug die Halbwertszeit von Brivaracetam im Plasma 7,9 Stunden bzw. 9,3 Stunden in den Altersgruppen 65 bis 75 bzw. >75 Jahre. Die Steady-State-Plasmaclearance von Brivaracetam (0,76 ml/Min./kg) war mit den Werten von gesunden jungen männlichen Probanden vergleichbar (0,83 ml/Min./kg) (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Studie bei Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min./1,73 m² und nicht dialysepflichtig) ergab, dass der AUC-Wert von Brivaracetam im Plasma im Vergleich zu gesunden Probanden mäßig erhöht war (+ 21 %), während die AUC-Werte der Säure-, Hydroxy- und Hydroxysäure-Metaboliten um das 3-, 4- bzw. 21-Fache erhöht waren. Die renale Clearance dieser nicht-aktiven Metaboliten war um das 10-Fache reduziert. Der Hydroxysäure- Metabolit führte in den nicht-klinischen Studien zu keinen Sicherheitsbedenken. Brivaracetam wurde nicht bei Hämodialyse-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Geschlecht
Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Der EC50 (Brivaracetam-Konzentration im Plasma, die 50 % des maximalen Effekts entspricht) wurde auf 0,57 mg/l geschätzt. Diese Plasmakonzentration liegt leicht über der medianen Konzentration, die nach Brivaracetam-Dosen von 50 mg/Tag erreicht wird. Eine weitere Anfallsreduktion wird durch eine Dosiserhöhung auf 100 mg/Tag erzielt und erreicht ein Plateau bei 200 mg/Tag.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie mit einem 3-wöchigen Evaluierungszeitraum und einer wöchentlich festgelegten 3-stufigen Auftitration mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurden 99 Patienten im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren untersucht. Brivaracetam wurde bei wöchentlich steigenden Dosen von ungefähr 1 mg/kg/Tag, 2 mg/kg/Tag und 4 mg/kg/Tag verabreicht. Alle Dosen waren dem jeweiligen Körpergewicht angepasst und betrugen höchstens 50 mg/Tag, 100 mg/Tag und 200 mg/Tag. Am Ende des Evaluierungszeitraums konnten die Patienten für die Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie geeignet sein, in der sie die Behandlung mit ihrer zuletzt erhaltenen Dosis fortsetzten (siehe Abschnitt 4.8). Die Plasmakonzentrationen verhielten sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis. Basierend auf wenigen Plasmakonzentrationsdaten, die in der 3- wöchigen PK-Studie und der laufenden Langzeit-Follow-up-Studie gesammelt wurden, wurden Populations-Pharmakokinetik-Modelle erstellt. 232 pädiatrische Patienten mit Epilepsie im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren wurden in die Analyse aufgenommen. Die Analyse zeigte, dass Dosen von 5,0 mg/kg/Tag (Körpergewicht 10 kg bis 20 kg) und 4,0 mg/kg/Tag (Körpergewicht 20 kg bis 50 kg) dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergeben wie bei Erwachsenen, die 200 mg/Tag erhalten. Die geschätzte Plasma-Clearance betrug 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h bzw. 3,19 l/h bei Kindern mit einem Körpergewicht von 10 kg, 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg. Im Vergleich dazu wurde die Plasma-Clearance bei erwachsenen Patienten (70 kg Körpergewicht) auf 3,58 l/h geschätzt. Zu Neugeborenen liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen auf kein onkogenes Potenzial hin. Hingegen zeigten die Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, dessen Ursache in einem nicht-genotoxischen Wirkmechanismus gesehen wird, welcher mit einer Phenobarbiton-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition (AUC) bei maximal empfohlener Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in Konzentrationen über, die vergleichbar mit maternalen Plasmakonzentrationen waren.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose Natrium (E468)
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Lactose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b)

Filmüberzug

Brivaracetam 25 mg
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(Ⅲ)-oxid (E172)

Brivaracetam 50 mg
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E172).

Brivaracetam 75 mg
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(Ⅲ)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Brivaracetam 100 mg
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Dursichtige PVC/PCTFE -Aluminium-Blisterpackungen in Kartons

Packungen mit 14, 56 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht all Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1
196 00 CAKOVICE, PRAHA 9
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Brivaracetam Vivanta 25 mg Filmtabletten:	7016654.00.00
Brivaracetam Vivanta 50 mg Filmtabletten:	7016655.00.00
Brivaracetam Vivanta 75 mg Filmtabletten:	7016656.00.00
Brivaracetam Vivanta 100 mg Filmtabletten:	7016657.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Mai 2026

10. STAND DER INFORMATION

05/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig