



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-16079931-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-16079931-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma UCB PHARMA S.A., representada en el país por ANDRATX PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BRIVIACT / BRIVARACETAM, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / BRIVARACETAM 10 mg – 25 mg – 50 mg -75 mg – 100 mg, y SOLUCIÓN ORAL / BRIVARACETAM 10 mg / ml; aprobada por Certificado N° 58518.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma UCB PHARMA S.A., representada en el país por ANDRATX PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BRIVIACT / BRIVARACETAM, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / BRIVARACETAM 10 mg – 25 mg – 50 mg -75 mg – 100 mg, y SOLUCIÓN ORAL / BRIVARACETAM 10 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-35509210-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-35509084-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-35509324-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-35509426-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58518, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-16079931-APN-DGA#ANMAT

Js

Eficacia clínica y seguridad

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

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

Los medicamentos antiepilépticos tomados con mayor frecuencia al inicio del estudio fueron carbamazepina (40,6%), lamotrigina (25,2%), valproato (20,5%), oxcarbazepina (16,0%), topiramato (13,5%), fenitoína (10,2%) y levetiracetam (9,8%). La frecuencia promedio de crisis al inicio de los 3 estudios fue de 9 en 28 días. Los pacientes habían tenido una duración promedio de epilepsia de aproximadamente 23 años.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1. En general, brivaracetam fue eficaz en el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial en pacientes a partir de 16 años de edad a dosis de entre 50 mg/día y 200 mg/día.

Tabla 1: Resultados Clave de Eficacia en la Frecuencia de Crisis de Inicio Parcial en 28 Días

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

2
Farm. Maria Teles
M.A. 16736
DT

IF-2020-16265402-2020-00000000-ANMAT

Tasa de respondedores del 50 %	21,6	~	38,9* (p<0.001)	37,8* (p<0.001)
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0.001)	23,2* (p<0.001)

n = pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación en estudio
 ~ Dosis no estudiada

* Estadísticamente significativo

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

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

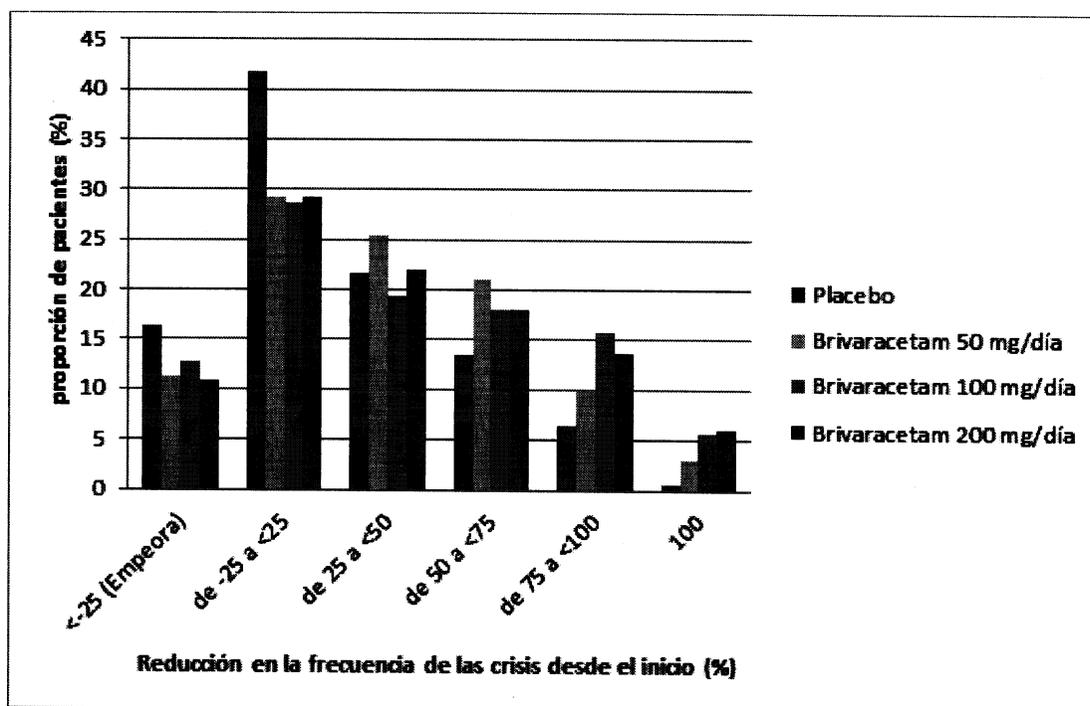
En los estudios clínicos, la reducción en la frecuencia de las crisis frente a placebo fue mayor con la dosis de 100 mg/día que con la de 50 mg/día. Aparte de los incrementos dosis-dependientes en la incidencia de somnolencia y fatiga, brivaracetam 50 mg/día y 100 mg/día tuvieron un perfil de seguridad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

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

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

3
 Farm. María Teles
 M.N. 16736
 DT
 Asuntos Regulatorios

IF-2020-16265402-AR-DGA#ANMAT



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

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

La conclusión de que brivaracetam es efectivo como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores se extrapoló a partir de los estudios controlados en epilepsia concomitante. Las simulaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas mostraron que la dosis de brivaracetam, al ser utilizado como monoterapia, da como resultado una exposición y una exposición-respuesta que son similares a aquellas que han demostrado ser seguras y efectivas cuando se utiliza como terapia concomitante para el tratamiento de las crisis de inicio parcial.

Tratamiento con levetiracetam

En dos estudios fase 3 aleatorizados controlados con placebo, se administró levetiracetam como medicamento antiepiléptico concomitante en alrededor del 20% de

4
Farm. María Teles
M.N. 16738
DT
Regulaciones

IF-2020-16265402-AR-REG#ANMAT

los pacientes. Aunque el número de sujetos es escaso, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma simultánea, lo que puede reflejar la competencia al sitio de unión SV2A. No se observaron problemas adicionales de seguridad o tolerabilidad.

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

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

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

Estudios de extensión abierta

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

Propiedades farmacocinéticas

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

La farmacocinética de brivaracetam es similar cuando se usa como monoterapia o como terapia concomitante para el tratamiento de las crisis de inicio parcial.

Absorción

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

La administración conjunta con alimentos altos en grasa retarda la velocidad de absorción ($t_{máx}$ medio 3 h) y disminuye la concentración plasmática máxima (37% inferior) de brivaracetam, mientras que el grado de absorción permaneció inalterado.

5

Farm. María Teje. M.N. 16736
IF-2020-16265402-APN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Linealidad

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

Interacción con medicamentos

Brivaracetam se elimina por múltiples vías incluyendo excreción renal, hidrólisis no mediada por CYP y oxidaciones mediadas por CYP. *In vitro*, brivaracetam no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) humana ni de proteínas resistentes a múltiples fármacos (MRP) 1 y 2, ni probablemente del polipéptido transportador de aniones orgánicos1B1 (OATP1B1) y OATP1B3.

Estudios *in vitro* mostraron que la disposición de brivaracetam no debe verse afectada significativamente por ningún inhibidor CYP (ej. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 y 3A4).

In vitro, brivaracetam no fue un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, o de los transportadores P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, brivaracetam no indujo CYP1A2.

6

Fern. Marfa Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-APH-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

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

En un estudio en sujetos de edad avanzada (65 a 79 años de edad; con aclaramiento de creatinina de 53 a 98 mL/min/1,73 m²) que recibieron 400 mg/día de brivaracetam administrados en dos dosis, la semivida plasmática de brivaracetam fue 7,9 horas y 9,3 horas en los grupos de edad de 65 a 75 años y >75 años, respectivamente. El aclaramiento plasmático en el estado estacionario de brivaracetam fue similar (0,76 mL/min/Kg) al de los sujetos varones jóvenes sanos (0,83 mL/min/Kg).

Insuficiencia renal

Un estudio en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min/1,73 m² que no requerían diálisis) reveló que el área bajo la curva (ABC) plasmático de brivaracetam estuvo moderadamente aumentado (+21%) respecto al grupo control de voluntarios sanos, mientras que el área bajo la curva de los metabolitos ácido, hidroxí e hidroxíácido estuvo aumentado 3, 4 y 21 veces, respectivamente. El aclaramiento renal de estos metabolitos inactivos estuvo disminuido 10 veces. El metabolito hidroxíácido no rebeló ningún problema de seguridad en estudios preclínicos. No se ha estudiado brivaracetam en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético en sujetos con cirrosis hepática (grados A, B y C según Child-Pugh) mostró aumentos similares en la exposición a brivaracetam independientemente de la gravedad de la enfermedad (50%, 57% y 59%), respecto al grupo control de voluntarios sanos. Se espera que el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de brivaracetam en pacientes pediátricos sea comparable al efecto observado en adultos.

Población pediátrica

Se realizó un estudio farmacocinético abierto, de brazo único, multicéntrico con un período de evaluación de 3 semanas y un ajuste fijo de 3 pasos con Briviact solución oral en 59 pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En esos pacientes, las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis. Fue necesario un régimen de dosificación basado en el peso corporal para lograr que las exposiciones de brivaracetam en pacientes pediátricos de 4 años a menores de 16 años fuesen similares a las observadas en adultos tratados con dosis efectivas de Briviact. El aclaramiento plasmático estimado fue de 1.61 L/h; 2.18 L/h; 3.19 L/h en los pacientes pediátricos que pesaban 20 Kg, 30 Kg y 50 Kg, respectivamente. En comparación, el aclaramiento plasmático se estimó en 3.58 L/h en pacientes adultos (70 Kg de peso corporal).

Peso corporal

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

7
Farm. María Teles
M.N. 16736
Asuntos Regulatorios

IF-2020-16265402-5-APN-DGA#ANMAT

Sexo

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

Raza

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Datos de seguridad preclínica

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

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

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

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

Brivaracetam no mostró ningún potencial dependiente en ratas.

8
Farm. María Teles
M.N. 16736
DT
Asesor Regulador

IF-2020-16265102-AG#ANMAT

Estudios en animales jóvenes

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**Información de la Dosificación**Monoterapia o Terapia Concomitante

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Tabla 1: Dosis Recomendada para Adultos y Pacientes Pediátricos de 4 Años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)

Dosis olvidadas

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

9
Farm. María Teles
M.N. 16736
DT
ANMAT

IF-2020-1026540-Reg. Ins. DGA#ANMAT

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual para minimizar el riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis o de un estado epiléptico.

Modo de Administración

La solución oral de brivaracetam puede diluirse en agua o jugo poco antes de su administración y se puede tomar con o sin alimentos. Cuando se administre brivaracetam solución oral puede utilizarse una sonda nasogátrica o una sonda de gastrostomía.

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

Jeringa dosificadora oral (5 mL graduados cada 0,1 mL) con adaptador, recomendada para su uso en pacientes que pesan menos de 20 Kg o necesitan un máximo de 50 mg (5 mL) de brivaracetam por administración.

La jeringa oral de 5 mL se debe usar en pacientes que pesen menos de 20 Kg para garantizar la administración de la dosis exacta, ya que la jeringa oral de 10 mL no permite medidas exactas de volúmenes <1 mL.

Una jeringa dosificadora oral completa de 5 mL corresponde a 50 mg de brivaracetam. El volumen mínimo extraíble es de 0,25 mL, que equivalen a 2,5 mg de brivaracetam. En cuanto a la marca de graduación de 0,1 mL, cada graduación corresponde a 0,1 mL, que equivalen a 1 mg de brivaracetam. A partir de los 0,25 mL y hasta los 5 mL se indican graduaciones adicionales a los 0,25 mL y 0,75 mL.

Jeringa dosificadora oral (10 mL graduados cada 0,25 mL) con adaptador, recomendada para uso en pacientes que pesan más de 20 Kg o necesitan una dosis de entre 50 mg y 100 mg (de 5 mL a 10 mL) de brivaracetam por administración.

Una jeringa dosificadora oral completa de 10 mL corresponde a 100 mg de brivaracetam. El volumen mínimo extraíble es de 1 mL, que equivale a 10 mg de brivaracetam. En cuanto a la marca de graduación de 1 mL, cada graduación corresponde a 0,25 mL, que equivalen a 2,5 mg de brivaracetam.

Poblaciones Especiales

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes \geq 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

10

Farm. María Teles

M.N. 16736

DT

Asuntos Regulatorios

IF-2020-10265402-APN-DGA#ANMAT

Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg por día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg por día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg / Kg dos veces al día (3 mg / Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg / Kg por día).

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos recubiertos de Briviact y la solución oral en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. El uso de Briviact en estos grupos de edad está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Briviact en adultos con crisis de inicio parcial, datos farmacocinéticos de pacientes adultos y pediátricos, y datos de seguridad en 149 pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 4 años.

Administración conjunta con rifampicina

La dosis de Briviact se debe aumentar hasta un 100% (es decir el doble de la dosis) en pacientes bajo tratamiento concomitante con rifampicina y disminuirse cuando se suspenda el tratamiento con rifampicina.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

11

Farm. Maria Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-TAPN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Excipientes

Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Excipientes que pueden causar intolerancia

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Interacción con alcohol

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

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos *in vitro* sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19. Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se

12

Farm. Maria Teles
M.N. 16788
D1
IF-2020-1620003-AR-Regulador
ANMAT

administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

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

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

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

Otros inductores enzimáticos

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

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

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

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

13
Farm. María Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-ADN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Medicamentos antiepilépticos

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

Tabla 2: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C _{máx} 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna ^a ABC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

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

14

Farm. María Teles
C.M.N. 16736
IF-2020-16265402-APNDGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Carbamazepina

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

Anticonceptivos orales

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad reproductiva

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

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general

Todos los medicamentos antiepilépticos, han mostrado en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas, una prevalencia de malformaciones de dos a tres veces mayor que la tasa en la población general, que es aproximadamente, el 3%. En la población tratada se ha observado un aumento de malformaciones con politerapia, sin embargo, no ha sido aclarado en qué grado es responsable el tratamiento y/o enfermedad. Además, la suspensión del tratamiento antiepiléptico puede conducir al agravamiento de la enfermedad, que puede ser perjudicial para la madre y el feto.

Riesgo relacionado con brivaracetam

Hay escasos datos sobre el uso de brivaracetam en mujeres embarazadas. No hay datos de la transferencia placentaria en humanos, pero en ratas, brivaracetam mostró

15

Farm. María Teles

M.N. 16736

DT

IF-2020-10264493-APN/MS#ANMAT

que atraviesa la placenta fácilmente. Se desconoce el posible riesgo en humanos. Estudios realizados en animales no detectaron ningún potencial efecto teratogénico de brivaracetam.

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

Como medida de precaución, brivaracetam no debe emplearse durante el embarazo a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (ej. si el beneficio para la madre claramente sobrepasa el riesgo potencial para el feto).

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de brivaracetam en la fertilidad. En ratas no hubo efecto sobre la fertilidad con brivaracetam.

EFFECTOS EN LAS HABILIDADES PARA USAR MAQUINARIAS O PARA CONDUCIR UN AUTOMÓVIL

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2.388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1.740 fueron tratados durante ≥ 6 meses, 1.363 durante ≥ 12 meses, 923 durante ≥ 24 meses y 569 durante ≥ 60 meses (5 años). Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ($>10\%$) con el tratamiento

16
Farm. María Teles
C.N. 16736
IF-2020-16265402-ABN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8,2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

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

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Influenza
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I
-------------------------------------	----------------	-----------------------------

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

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

Se han reportado ideas suicidas en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022)

Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora.

Personas de edad avanzada

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

La experiencia clínica con sobredosis de brivaracetam en humanos es escasa. Se han notificado somnolencia y mareo en sujetos sanos que tomaron una única dosis de 1.400 mg de brivaracetam.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. A. Posadas: 4654-6648 / 4658-7777.

Manejo de la sobredosis

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

PRESENTACIONES

Envase con frasco de vidrio ámbar (tipo III) de 300 mL, con un tapón blanco resistente a niños (polipropileno), que contiene también una jeringa dosificadora oral graduada de 5 y 10 mL (polipropileno, polietileno) y un adaptador para la jeringa (polietileno).

CONSERVACIÓN

Conservar el producto a 25°C. Después de la primera apertura del frasco, utilizar antes de 5 meses.

No utilice Briviact después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **BRIVIACT** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.58518
Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.

Bajo licencia de:
UCB Pharma S.A.

Lugar de elaboración y acondicionamiento primario:
Unither Manufacturing LLC,
331 Clay Road, Rochester, NY, 14623, EUA.

Lugar de acondicionamiento secundario:
UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine l'Alleud, Bélgica

ORIGINAL

Importado, comercializado y distribuido por:
Laboratorio Andratx Pharma S.A., Magallanes 1039 (C1166ADC) Ciudad Autónoma de
Buenos Aires - Argentina.
Directora Técnica: María Teles - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../....

Texto Revisado Enero 2020

CCDS Brivaracetam Ind. Ped. US PI 5/2018
c2017-005

20

Farm. María Teles
M.N. 10238
DT
Año 2020 Reg. 4205402-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16079931 PROSP SC ORAL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 15:50:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 15:50:41 -03:00

PROSPECTO PROFESIONAL

Briviact 10-25-50-75-100

Brivaracetam 10-25-50- 75-100 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Belga

Venta bajo receta

FÓRMULA

Briviact 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 10 mg.

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dioxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco.

Briviact 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 25 mg.

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dioxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco, Óxido de hierro amarillo (E172) Óxido de hierro negro (E172).

Briviact 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 50 mg.

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dioxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco. Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172).

Briviact 75 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 75 mg.

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dioxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro negro (E172).

Briviact 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 100 mg

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dioxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro negro (E172).

1
Farm. María - Tele:
M.N. 16736
DT
100-11-2020-16265409-1-1-Regulaciones

IF-2020-16265409-1-1-Regulaciones#ANMAT

Excipiente(s) con efecto conocido:

Briviact 10 mg comprimidos recubiertos

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

Briviact 25 mg comprimidos recubiertos

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

Briviact 50 mg comprimidos recubiertos

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

Briviact 75 mg comprimidos recubiertos

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

Briviact 100 mg comprimidos recubiertos

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Código ATC: N03AX23.

INDICACIONES

Briviact está indicado para el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes de 4 años de edad y mayores con epilepsia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El principio activo Brivaracetam ((2S)-2[(4R)-2-oxo-4-propiltetrahidro-1H-pirrol-1-il]butanamida) muestra una alta y selectiva afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), una glicoproteína transmembrana encontrada a nivel presináptico en las neuronas y en células endocrinas. Aunque el papel exacto de esta proteína todavía tiene que ser dilucidado, se ha visto que modula la exocitosis de los neurotransmisores. Se cree que la unión a SV2A es el mecanismo principal de la actividad anticonvulsivante de brivaracetam.

Eficacia clínica y seguridad

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

2
Farm. María Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-APN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

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

Los medicamentos antiepilépticos tomados con mayor frecuencia al inicio del estudio fueron carbamazepina (40,6%), lamotrigina (25,2%), valproato (20,5%), oxcarbazepina (16,0%), topiramato (13,5%), fenitoína (10,2%) y levetiracetam (9,8%). La frecuencia promedio de crisis al inicio de los 3 estudios fue de 9 en 28 días. Los pacientes habían tenido una duración promedio de epilepsia de aproximadamente 23 años.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1. En general, brivaracetam fue eficaz en el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial en pacientes a partir de 16 años de edad a dosis de entre 50 mg/día y 200 mg/día.

Tabla 1: Resultados Clave de Eficacia en la Frecuencia de Crisis de Inicio Parcial en 28 Días

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

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

~ Dosis no estudiada

* Estadísticamente significativo

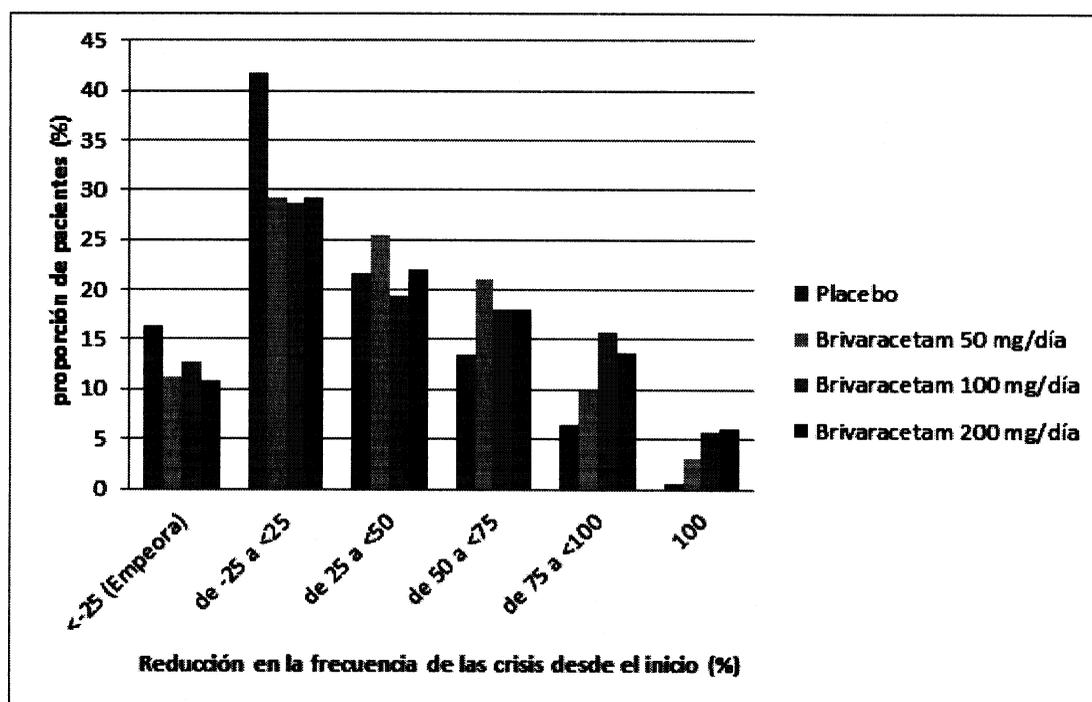
⁽¹⁾ Aproximadamente el 20% de los pacientes estaban tomando levetiracetam

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

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

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

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



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

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

La conclusión de que brivaracetam es efectivo como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores se extrapoló a partir de los estudios controlados en epilepsia concomitante. Las simulaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas mostraron que la dosis de brivaracetam, al ser utilizado como monoterapia, da como resultado una exposición y una exposición-respuesta que son similares a aquellas que han demostrado ser seguras y efectivas cuando se utiliza como terapia concomitante para el tratamiento de las crisis de inicio parcial.

Tratamiento con levetiracetam

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

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

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

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

Estudios de extensión abierta

A lo largo de todos los estudios, el 81,7% de los pacientes que completaron los estudios aleatorizados fueron incluidos en los estudios de extensión abierta a largo plazo. Desde la entrada en los estudios aleatorizados, el 5,3% de los sujetos expuestos a brivaracetam durante 6 meses (n=1500) estuvieron libres de crisis comparado con el 4,6% y el 3,7% de los sujetos expuestos durante 12 meses (n=1188) y durante 24 meses (n=847),

respectivamente. Sin embargo, como una gran proporción de pacientes (26%) abandonó el estudio abierto por una falta de eficacia, pudo producirse un sesgo de selección, puesto que los sujetos que permanecieron en el estudio respondieron mejor que aquellos que terminaron prematuramente.

Propiedades farmacocinéticas

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

La farmacocinética de brivaracetam es similar cuando se usa como monoterapia o como terapia concomitante para el tratamiento de las crisis de inicio parcial.

Absorción

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

La administración conjunta con alimentos altos en grasa retarda la velocidad de absorción ($t_{máx}$ medio 3 h) y disminuye la concentración plasmática máxima (37% inferior) de brivaracetam, mientras que el grado de absorción permaneció inalterado.

Distribución

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

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

Biotransformación

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

6
Farm. María Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-APN DTGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Eliminación

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

Linealidad

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

Interacción con medicamentos

Brivaracetam se elimina por múltiples vías incluyendo excreción renal, hidrólisis no mediada por CYP y oxidaciones mediadas por CYP. *In vitro*, brivaracetam no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) humana ni de proteínas resistentes a múltiples fármacos (MRP) 1 y 2, ni probablemente del polipéptido transportador de aniones orgánicos1B1 (OATP1B1) y OATP1B3.

Estudios *in vitro* mostraron que la disposición de brivaracetam no debe verse afectada significativamente por ningún inhibidor CYP (ej. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 y 3A4).

In vitro, brivaracetam no fue un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, o de los transportadores P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, brivaracetam no indujo CYP1A2.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

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

En un estudio en sujetos de edad avanzada (65 a 79 años de edad; con aclaramiento de creatinina de 53 a 98 mL/min/1,73 m²) que recibieron 400 mg/día de brivaracetam administrados en dos dosis, la semivida plasmática de brivaracetam fue 7,9 horas y 9,3 horas en los grupos de edad de 65 a 75 años y >75 años, respectivamente. El aclaramiento plasmático en el estado estacionario de brivaracetam fue similar (0,76 mL/min/Kg) al de los sujetos varones jóvenes sanos (0,83 mL/min/Kg).

Insuficiencia renal

Un estudio en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min/1,73 m² que no requerían diálisis) reveló que el área bajo la curva (ABC) plasmático de brivaracetam estuvo moderadamente aumentado (+21%) respecto al grupo control de voluntarios sanos, mientras que el área bajo la curva de los metabolitos ácido, hidroxí e hidroxíácido estuvo aumentado 3, 4 y 21 veces, respectivamente. El aclaramiento renal de estos metabolitos inactivos estuvo disminuido 10 veces. El metabolito hidroxíácido no rebeló ningún problema de seguridad en estudios preclínicos. No se ha estudiado brivaracetam en pacientes sometidos a hemodiálisis.

7
Farm. María Teles
M.N. 19736
IF-2020-16265402-APN-D07A#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético en sujetos con cirrosis hepática (grados A, B y C según Child-Pugh) mostró aumentos similares en la exposición a brivaracetam independientemente de la gravedad de la enfermedad (50%, 57% y 59%), respecto al grupo control de voluntarios sanos. Se espera que el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de brivaracetam en pacientes pediátricos sea comparable al efecto observado en adultos.

Población pediátrica

Se realizó un estudio farmacocinético abierto, de brazo único, multicéntrico con un período de evaluación de 3 semanas y un ajuste fijo de 3 pasos con Briviact solución oral en 59 pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En esos pacientes, las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis. Fue necesario un régimen de dosificación basado en el peso corporal para lograr que las exposiciones de brivaracetam en pacientes pediátricos de 4 años a menores de 16 años fuesen similares a las observadas en adultos tratados con dosis efectivas de Briviact. El aclaramiento plasmático estimado fue de 1.61 L/h; 2.18 L/h; 3.19 L/h en los pacientes pediátricos que pesaban 20 Kg, 30 Kg y 50 Kg, respectivamente. En comparación, el aclaramiento plasmático se estimó en 3.58 L/h en pacientes adultos (70 Kg de peso corporal).

Peso corporal

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

Sexo

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

Raza

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Datos de seguridad preclínica

En los estudios de farmacología de seguridad los efectos predominantes estuvieron relacionados con el SNC (principalmente depresión del SNC transitoria y disminución de la actividad locomotora espontánea), observados a dosis varias veces (más de 50)

8
Farm. María Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-APN-1061#ANMAT
Asuntos Regulatorios

la dosis farmacológicamente activa de brivaracetam 2 mg/Kg. No afectó al aprendizaje ni a la memoria.

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

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

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

Brivaracetam no mostró ningún potencial dependiente en ratas.

Estudios en animales jóvenes

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información de la Dosificación

Monoterapia o Terapia Concomitante

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

9
Farm. María Teles
M.N. 16726
Asuntos Regulatorios
IF-2020-16265402-APN-DTA#ANMAT

Tabla 1: Dosis Recomendada para Adultos y Pacientes Pediátricos de 4 Años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)

Dosis olvidadas

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

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual para minimizar el riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis o de un estado epiléptico.

Modo de Administración

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de brivaracetam no deben ser masticados ni triturados.

Poblaciones Especiales*Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es escasa.

10

Farm. María Teles
M.N. 16736

IF-2020-16265402-APN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg por día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg por día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg / Kg dos veces al día (3 mg / Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg / Kg por día).

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos recubiertos de Briviact y la solución oral en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. El uso de Briviact en estos grupos de edad está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Briviact en adultos con crisis de inicio parcial, datos farmacocinéticos de pacientes adultos y pediátricos, y datos de seguridad en 149 pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 4 años.

Administración conjunta con rifampicina

La dosis de Briviact se debe aumentar hasta un 100% (es decir el doble de la dosis) en pacientes bajo tratamiento concomitante con rifampicina y disminuirse cuando se suspenda el tratamiento con rifampicina.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

11
Farm. María Teles
M.N. 16736
DT
Asuntos Registrares

IF-2020-16265402-APN-REG-SECRETARÍA DE ASUNTOS REGISTRARES

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Intolerancia a la lactosa

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Interacción con alcohol

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

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos *in vitro* sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19. Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

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

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

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

Otros inductores enzimáticos

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

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

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

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

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las

13

Farm. María Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-APN-DGT#ANMAT
Asuntos Regulatorios

interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la Tabla 2 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{m\acute{a}x}$).

Tabla 2: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

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

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

Carbamazepina

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

14

Farm. María Teles
M.N. 16756

IF-2020-16265402-APN-DCA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Anticonceptivos orales

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad reproductiva

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

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general

Todos los medicamentos antiepilépticos, han mostrado en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas, una prevalencia de malformaciones de dos a tres veces mayor que la tasa en la población general, que es aproximadamente, el 3%. En la población tratada se ha observado un aumento de malformaciones con politerapia, sin embargo, no ha sido aclarado en qué grado es responsable el tratamiento y/o la enfermedad. Además, la suspensión del tratamiento antiepiléptico puede conducir al agravamiento de la enfermedad, que puede ser perjudicial para la madre y el feto.

Riesgo relacionado con brivaracetam

Hay escasos datos sobre el uso de brivaracetam en mujeres embarazadas. No hay datos de la transferencia placentaria en humanos, pero en ratas, brivaracetam mostró que atraviesa la placenta fácilmente. Se desconoce el posible riesgo en humanos. Estudios realizados en animales no detectaron ningún potencial efecto teratogénico de brivaracetam.

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

Como medida de precaución, brivaracetam no debe emplearse durante el embarazo a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (ej. si el beneficio para la madre claramente sobrepasa el riesgo potencial para el feto).

15

Farm. María Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-APN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de brivaracetam en la fertilidad. En ratas no hubo efecto sobre la fertilidad con brivaracetam.

EFFECTOS EN LAS HABILIDADES PARA USAR MAQUINARIAS O PARA CONDUCIR UN AUTOMÓVIL

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

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

REACCIONES ADVERSASResumen del perfil de seguridad

En todos los estudios controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2.388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1.740 fueron tratados durante ≥ 6 meses, 1.363 durante ≥ 12 meses, 923 durante ≥ 24 meses y 569 durante ≥ 60 meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ($>10\%$) con el tratamiento de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8,2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

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

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en

16

la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Influenza
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

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

Se han reportado ideas suicidas en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y

17

Farm. María Teles
M.N. 16736
Asuntos Regulatorios

IF-2020-16265402-APN-DGA#ANMAT

en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022)

Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora.

Personas de edad avanzada

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

La experiencia clínica con sobredosis de brivaracetam en humanos es escasa. Se han notificado somnolencia y mareo en sujetos sanos que tomaron una única dosis de 1.400 mg de brivaracetam.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. A. Posadas: 4654-6648 / 4658-7777.

18
Farm. María Teles
MCA 16736
DT
Asuntos Regulatorios
IF-2020-16265402-APN-DCA/MSMAT

Manejo de la sobredosis

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

PRESENTACIONES

Briviact 10 mg Comprimidos Recubiertos

Envase conteniendo 14 Comprimidos recubiertos redondos, blancos o blanquecinos, de 6,5 mm de diámetro y con "u10" grabado en una cara.

Briviact 25 mg Comprimidos Recubiertos

Envases conteniendo 28 o 56 Comprimidos recubiertos ovalados, grises, de 8,9 mm x 5,0 mm de dimensiones y con "u25" grabado en una cara.

Briviact 50 mg Comprimidos recubiertos

Envases conteniendo 28 o 56 Comprimidos recubiertos ovalados, amarillos, de 11,7 mm x 6,6 mm de dimensiones y con "u50" grabado en una cara.

Briviact 75 mg Comprimidos recubiertos

Envases conteniendo 28 o 56 Comprimidos recubiertos ovalados, morados, de 13,0 mm x 7,3 mm de dimensiones y con "u 75" grabado en una cara

Briviact 100 mg Comprimidos recubiertos

Envases conteniendo 28 o 56 Comprimidos recubiertos ovalados, de color gris verdoso, de 14,5 mm x 8,1 mm de dimensiones y con "u100" grabado en una cara.

CONSERVACIÓN

Conservar el producto a 25°C.

No utilice Briviact después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blister.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **BRIVIACT** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.58518
Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.

Bajo licencia de:
UCB Pharma S.A.

Lugar de elaboración y acondicionamiento primario y secundario:
UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine l'Alleud, Bélgica

ORIGINAL

Importado, comercializado y distribuido por:
Laboratorio Andratx Pharma S.A., Magallanes 1039 (C1166ADC) Ciudad Autónoma de
Buenos Aires - Argentina.
Directora Técnica: María Teles - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../....

Texto Revisado Enero 2020

**CCDS Brivaracetam Ind. Ped. US PI 5/2018
c2017-005**

20

Farm. María Teles
M.N. 16736
IF-2020-16265402-APN-DV-ANMAT
Asuntos Regulatorios



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16079931 PROSP COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 15:50:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 15:49:23 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Briviact

Brivaracetam 10mg/mL

Solución Oral

Industria Americana

Venta bajo receta

Lea toda la información detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que leerla de nuevo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta información para el paciente. Ver sección 4.

Contenido de la información para el paciente:

- 1. Qué es Briviact y para qué se utiliza.**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Briviact.**
- 3. Cómo tomar Briviact.**
- 4. Posibles reacciones adversas.**
- 5. Conservación de Briviact.**
- 6. Contenido del envase e información adicional.**

1. Qué es Briviact y para qué se utiliza.

Qué es Briviact

Briviact contiene el principio activo brivaracetam. Pertenecce a un grupo de medicamentos denominados "antiepilépticos". Estos medicamentos se usan para el tratamiento de la epilepsia.

Para qué se utiliza Briviact

- Briviact está indicado para el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes de 4 años de edad y mayores con epilepsia.
- Se utiliza para el tratamiento de un tipo de epilepsia caracterizada por la aparición de "crisis parciales" con o sin generalización secundaria.
- Las crisis parciales son crisis que comienzan afectando sólo a un lado del cerebro. Estas crisis parciales pueden extenderse a áreas mayores de ambos lados del cerebro – esto se llama "generalización secundaria".
- Su médico le ha recetado este medicamento para reducir el número de crisis.
- Briviact se puede utilizar solo o junto con otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Briviact.

No tome Briviact

- Si es alérgico a brivaracetam o a otros derivados de la pirrolidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar Briviact.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Briviact:

- Si ha tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Un pequeño número de personas en tratamiento con medicamentos antiepilépticos como Briviact han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquiera de estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.
- Si tiene problemas hepáticos puede que su médico necesite ajustar su dosis.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Briviact en niños menores de 4 años.

Uso de Briviact con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, su médico necesitará ajustar su dosis de Briviact si está tomando los siguientes medicamentos:

- Rifampicina, un medicamento usado para tratar infecciones bacterianas.
- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*) un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión, la ansiedad y otras afecciones.

Toma de Briviact con alcohol

No se recomienda el uso de este medicamento con alcohol. - Si toma alcohol mientras toma Briviact los efectos negativos del alcohol pueden aumentar.

Embarazo y lactancia

No se recomienda tomar Briviact si está embarazada o en periodo de lactancia, ya que se desconocen los efectos de Briviact en el embarazo, en el feto o en el recién nacido. Acuda inmediatamente a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.

No interrumpa el tratamiento sin consultar primero a su médico, ya que esto podría aumentar el número de sus crisis y podría dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

- Puede sentirse somnoliento, mareado o cansado mientras toma Briviact.
- Estos efectos son más comunes al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis.
- No conduzca, monte en bicicleta o utilice cualquier herramienta o maquinaria hasta que compruebe cómo le afecta este medicamento.

Briviact contiene parahidroxibenzoato de metilo, sodio y sorbitol

Briviact solución oral:

- Puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218).
- Este medicamento contiene 1,16 miligramos de sodio por mililitro, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Este medicamento contiene sorbitol (un tipo de

azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Briviact.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Usted tomará Briviact solo o junto con otros medicamentos para tratar la epilepsia.

Dosis

Su médico calculará la dosis correcta para usted. Tome la dosis diaria dividida en dos dosis iguales – una vez por la mañana y otra por la noche - aproximadamente a la misma hora cada día.

Monoterapia o Terapia Concomitante

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Tabla 1: Dosis Recomendada para Adultos y Pacientes Pediátricos de 4 Años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)

Pacientes con problemas hepáticos

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg por día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg por día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg / Kg dos veces al día (3 mg / Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg / Kg por día).

Farm. María Téles
M.N. 16736
DT
Regulador

Cómo tomar Briviact solución oral

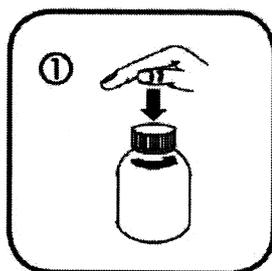
- Puede tomar Briviact solución oral solo o diluido con agua o jugo inmediatamente antes de su administración. - El medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

Instrucciones para el uso por pacientes/cuidadores:

- La caja incluye dos jeringas orales. Compruebe con su médico cuál debe utilizar.
- Si pesa menos de 20 Kg, debe usar la jeringa oral de 5 mL incluida en la caja para garantizar la administración de la dosis exacta.
 - Si pesa 20 Kg o más, su médico le recomendará que use la jeringa oral de 5 mL o la jeringa oral de 10 mL incluidas en la caja para garantizar la administración de la dosis exacta.

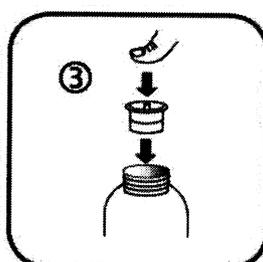
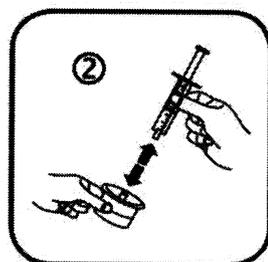
Jeringa oral de 5 mL	Jeringa oral de 10 mL
La jeringa oral de 5 mL dispone de 2 graduaciones superpuestas: a intervalos de 0,25 mL y 0,1 mL.	La jeringa oral de 10 mL dispone de una única graduación a intervalos de 0,25 mL.

- Abrir el frasco: apriete el tapón y desenrózquelo en sentido contrario a las agujas del reloj (figura 1)



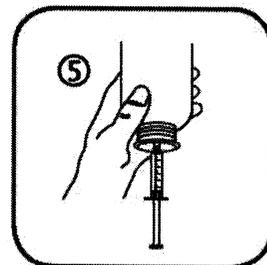
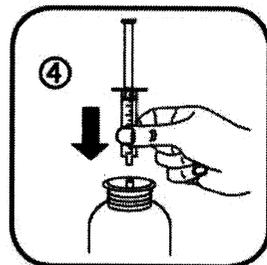
Siga estos pasos la primera vez que tome Briviact:

- Separe el adaptador de la jeringa oral (figura 2).
- Inserte el adaptador en el cuello del frasco (figura 3). Asegúrese que esté bien fijo. No necesita quitar el adaptador después de usarlo.

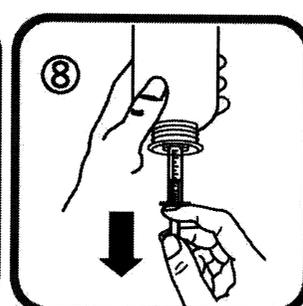
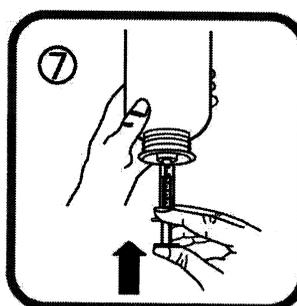
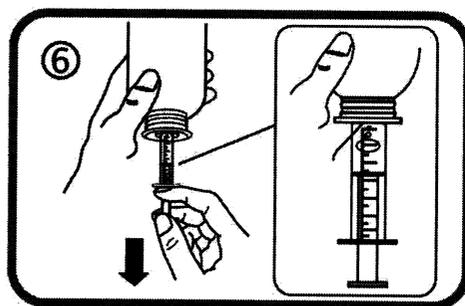


Siga estos pasos cada vez que tome Briviact:

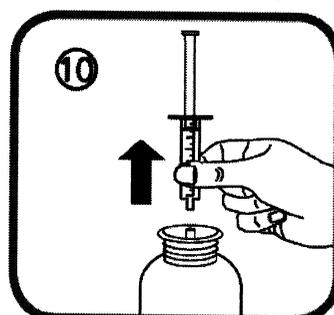
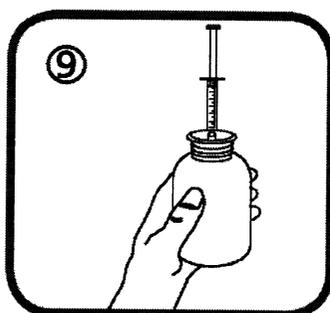
- Coloque la jeringa oral en la abertura del adaptador (figura 4).
- Ponga el frasco boca abajo (figura 5)



- Sostenga el frasco boca abajo con una mano y use la otra para llenar la jeringa oral.
- Baje el émbolo para llenar la jeringa oral con una pequeña cantidad de solución (figura 6).
- Después suba el émbolo para eliminar las posibles burbujas (figura 7)
- Baje el émbolo hasta la marca de la dosis en mililitros (mL) en la jeringa oral prescrita por su médico (figura 8).

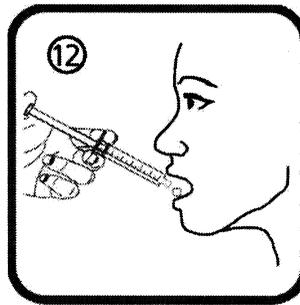
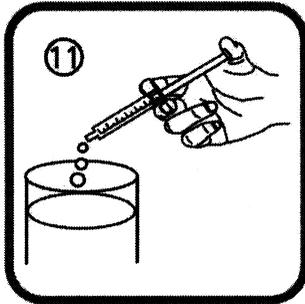


- Ponga el frasco boca arriba (figura 9).
- Retire la jeringa oral del adaptador (figura 10).

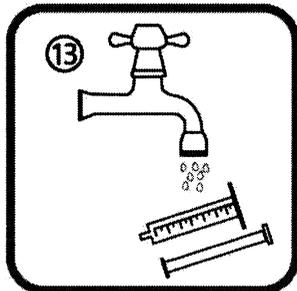


Puede escoger entre dos maneras de tomar el medicamento:

- Vacíe el contenido de la jeringa en agua (o jugo) empujando el émbolo hasta el fondo de la jeringa oral (figura 11) - entonces tendrá que beberse toda el agua (añada solo lo suficiente para que sea fácil de beber) o
- Beba la solución directamente de la jeringa oral sin agua - beba todo el contenido de la jeringa (figura 12).



- Cierre el frasco con el tapón de rosca de plástico (no es necesario quitar el adaptador).
- Lave la jeringa oral sólo con agua (figura 13).
- Guarde el frasco, la jeringa oral y el inserto en la caja.



Duración del tratamiento

Briviact es un tratamiento de larga duración – continúe tomando Briviact hasta que su médico le indique que deje de tomarlo.

Si toma más Briviact del que debe

Si toma más Briviact del que debe, consulte a su médico. Se puede sentir mareado y somnoliento.

Si olvidó tomar Briviact

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Tome su siguiente dosis a la hora a la que normalmente la tomaría.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Si no está seguro de qué hacer, consulte con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Briviact

- No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico le indique que lo haga. Esto es porque la interrupción del tratamiento podría aumentar el número de crisis que usted tiene.
 - Si su médico decide interrumpir su tratamiento, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Briviact. Esto ayudará a evitar la reaparición de sus crisis o que empeoren.
- Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles reacciones adversas.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes: Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Sensación de sueño o mareo.

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- Gripe.
- Sentirse muy cansado (fatiga).
- Convulsión, sensación de rotación (vértigo).
- Sensación de náuseas y vómitos, estreñimiento.
- Depresión, ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), irritabilidad.
- Infecciones de nariz y garganta (tales como "resfriado común"), tos.
- Disminución del apetito.

Poco frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.

- Trastorno psicótico, agresividad, pensamientos o intentos de hacerse daño o suicidarse, nerviosismo (agitación).
- Una disminución de los glóbulos blancos (llamada 'neutropenia') – que aparece en los análisis de sangre.
- Reacciones alérgicas.

Otras reacciones adversas en niños

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- Inquietud e hiperactividad (hiperactividad psicomotora).

Las reacciones adversas de Briviact en niños de 4 años y menores de 16 años de edad son similares a las observadas en los adultos.

5. Conservación de Briviact.

Conservar el producto a 25°C. Después de la primera apertura del frasco, utilizar antes de 5 meses. No utilice Briviact después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del frasco.

6. Contenido del envase e información adicional.

Composición de Briviact

- El principio activo es brivaracetam
- Cada mililitro (mL) de solución oral contiene 10 mg (mg) de brivaracetam.

ORIGINAL

Excipientes: Citrato de sodio, Ácido cítrico anhidro, Parahidroxibenzoato de metilo (E218), Carmelosa sódica, Sucralosa, Sorbitol líquido, Glicerol (E422), Aroma de frambuesa, Agua purificada.

Aspecto del medicamento y contenido del envase

Briviact 10 mg/mL solución oral es un líquido ligeramente viscoso, transparente, de incoloro a amarillento.

El frasco de vidrio de 300 mL de Briviact se acondiciona en un estuche de cartón acompañado de una jeringa oral de 10 mL y una jeringa oral de 5 mL y de un adaptador para la jeringa.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BRIVIACT DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°. 58518
Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800333-1234.

Bajo licencia de:
UCB Pharma S.A.

Lugar de elaboración y acondicionamiento primario:
Unither Manufacturing LLC,
331 Clay Road, Rochester, NY, 14623, EUA.

Lugar de acondicionamiento secundario:
UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine l'Alleud, Bélgica.

Importado, comercializado y distribuido por:
Laboratorio Andratx Pharma S.A., Magallanes 1039 (C1166ADC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina. Directora Técnica: Maria Teles - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../....

Texto revisado Enero 2020

**CCDS Brivaracetam Ind. Ped. US PI 5/2018
c2017-005**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16079931 INF PAC SC ORAL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 15:50:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 15:50:10 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Briviact 10-25-50-75-100

Brivaracetam 10-25-50-75-100 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Belga

Venta bajo receta

Lea toda la información detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que leerla de nuevo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta información para el paciente. Ver sección 4.

Contenido de la información para el paciente:

- 1. Qué es Briviact y para qué se utiliza.**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Briviact.**
- 3. Cómo tomar Briviact.**
- 4. Posibles reacciones adversas.**
- 5. Conservación de Briviact.**
- 6. Contenido del envase e información adicional.**

1. Qué es Briviact y para qué se utiliza.

Qué es Briviact

Briviact contiene el principio activo brivaracetam. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados "antiepilépticos". Estos medicamentos se usan para el tratamiento de la epilepsia.

Para qué se utiliza Briviact

- Briviact está indicado para el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes de 4 años de edad y mayores con epilepsia.
- Se utiliza para el tratamiento de un tipo de epilepsia caracterizada por la aparición de crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Las crisis parciales son crisis que comienzan afectando sólo a un lado del cerebro. Estas crisis parciales pueden extenderse a áreas mayores de ambos lados del cerebro – esto se llama "generalización secundaria".
- Su médico le ha recetado este medicamento para reducir el número de crisis.

1

Farm. María Teles
M.F. 16738
IF-2020-016265402-APN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios

- Briviact se puede utilizar solo o junto con otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Briviact.

No tome Briviact

- Si es alérgico a brivaracetam o a otros derivados de la pirrolidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar Briviact.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Briviact:

- Si ha tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Un pequeño número de personas en tratamiento con medicamentos antiepilépticos como Briviact han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquiera de estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.
- Si tiene problemas hepáticos puede que su médico necesite ajustar su dosis.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Briviact en niños menores de 4 años.

Uso de Briviact con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, su médico necesitará ajustar su dosis de Briviact si está tomando los siguientes medicamentos:

- Rifampicina, un medicamento usado para tratar infecciones bacterianas.
- Hierba de San Juan (también conocida como Hypericum perforatum) un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión, la ansiedad y otras afecciones.

Toma de Briviact con alcohol

No se recomienda el uso de este medicamento con alcohol. - Si toma alcohol mientras toma Briviact los efectos negativos del alcohol pueden aumentar.

Embarazo y lactancia

No se recomienda tomar Briviact si está embarazada o en periodo de lactancia, ya que se desconocen los efectos de Briviact en el embarazo, en el feto o en el recién nacido. Acuda inmediatamente a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.

No interrumpa el tratamiento sin consultar primero a su médico, ya que esto podría aumentar el número de sus crisis y podría dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

- Puede sentirse somnoliento, mareado o cansado mientras toma Briviact.
- Estos efectos son más comunes al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis.
- No conduzca, monte en bicicleta o utilice cualquier herramienta o maquinaria hasta que compruebe cómo le afecta este medicamento.

Briviact contiene lactosa

Briviact comprimidos recubiertos contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Briviact.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o a su farmacéutico.

Usted tomará Briviact solo o junto con otros medicamentos para tratar la epilepsia.

Dosis

Su médico calculará la dosis correcta para usted. Tome la dosis diaria dividida en dos dosis iguales una vez por la mañana y otra por la noche - aproximadamente a la misma hora cada día.

Monoterapia o Terapia Concomitante

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Tabla 1: Dosis Recomendada para Adultos y Pacientes Pediátricos de 4 Años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)

Pacientes con problemas hepáticos

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg por día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg por día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg / Kg dos veces al día (3 mg / Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg / Kg por día).

Como tomar Briviact comprimidos recubiertos

- Trague el comprimido entero con algún líquido. No mastique ni triture los comprimidos recubiertos de Briviact antes de deglutirlos.

El medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

Farm. María Teles
M.N. 16736

IFAP 302051665402-APN-DGA#ANMAT

3

Duración del tratamiento

Briviact es un tratamiento de larga duración – continúe tomando Briviact hasta que su médico le indique que deje de tomarlo.

Si toma más Briviact del que debe

Si toma más Briviact del que debe, consulte a su médico. Se puede sentir mareado y somnoliento.

Si olvidó tomar Briviact

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Tome su siguiente dosis a la hora a la que normalmente la tomaría.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. - Si no está seguro de qué hacer, consulte con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Briviact

- No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico le indique que lo haga. Esto es porque la interrupción del tratamiento podría aumentar el número de crisis que usted tiene.
- Si su médico decide interrumpir su tratamiento, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Briviact. Esto ayudará a evitar la reaparición de sus crisis o que empeoren.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles reacciones adversas.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes: Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Sensación de sueño o mareo.

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- Gripe.
- Sentirse muy cansado (fatiga).
- Convulsión, sensación de rotación (vértigo).
- Sensación de náuseas y vómitos, estreñimiento.
- Depresión, ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), irritabilidad.
- Infecciones de nariz y garganta (tales como "resfriado común"), tos.
- Disminución del apetito.

Poco frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.

- Trastorno psicótico, agresividad, pensamientos o intentos de hacerse daño o suicidarse, nerviosismo (agitación).
- Una disminución de los glóbulos blancos (llamada 'neutropenia') – que aparece en los análisis de sangre.
- Reacciones alérgicas.

Otras reacciones adversas en niños

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

- Inquietud e hiperactividad (hiperactividad psicomotora).

Las reacciones adversas de Briviact en niños de 4 años y menores de 16 años de edad son similares a las observadas en los adultos.

5. Conservación de Briviact.

Conservar el producto a 25°C.

No utilice Briviact después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster.

6. Contenido del envase e información adicional.

Composición de Briviact

Briviact 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 10 mg.

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco.

Briviact 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 25 mg.

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco, Óxido de hierro amarillo (E172) Óxido de hierro negro (E172).

Briviact 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 50 mg.

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco. Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172).

Briviact 75 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 75 mg.

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro negro (E172).

Briviact 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 100 mg

Excipientes: Croscarmelosa de sodio, Lactosa monohidrato, Betadex, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (E171) Macrogol 3350, Talco, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Briviact 10 mg Comprimidos Recubiertos

Envase conteniendo 14 Comprimidos recubiertos redondos, blancos o blanquecinos, de 6,5 mm de diámetro y con "u10" grabado en una cara.

Briviact 25 mg Comprimidos Recubiertos

Envases conteniendo 28 o 56 Comprimidos recubiertos ovalados, grises, de 8,9 mm x 5,0 mm de dimensiones y con "u25" grabado en una cara.

Briviact 50 mg Comprimidos recubiertos

Envases conteniendo 28 o 56 Comprimidos recubiertos ovalados, amarillos, de 11,7 mm x 6,6 mm de dimensiones y con "u50" grabado en una cara.

Briviact 75 mg Comprimidos recubiertos

Envases conteniendo 28 o 56 Comprimidos recubiertos ovalados, morados, de 13,0 mm x 7,3 mm de dimensiones y con "u 75" grabado en una cara.

ORIGINAL

Briviact 100 mg Comprimidos recubiertos

Envases conteniendo 28 o 56 Comprimidos recubiertos ovalados, de color gris verdoso, de 14,5 mm x 8,1 mm de dimensiones y con "u100" grabado en una cara.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BRIVIACT DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°. 58518
Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800333-1234.

Bajo licencia de:
UCB Pharma S.A.

Lugar de elaboración y acondicionamiento primario y secundario: UCB
Pharma S.A.
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine l'Alleud, Bélgica.

Importado, comercializado y distribuido por:
Laboratorio Andratx Pharma S.A., Magallanes 1039 (C1166ADC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.
Directora Técnica: Maria Teles - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: ... /.../....

Texto revisado Enero 2020

CCDS Brivaracetam Ind. Ped. US PI 5/2018
c2017-005

6

Farm. María Teles
M.N. 26736
IF-2020-16247402-APN-DGA#ANMAT
Asuntos Regulatorios



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16079931 INF PAC COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 15:49:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 15:49:53 -03:00