



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-51093839-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-51093839-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: SOLUCION INYECTABLE, BRIVARACETAM 10 mg/ml – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BRIVARACETAM 10 mg – 25 mg – 50 mg – 75 mg – 100 mg– SOLUCION ORAL, BRIVARACETAM 10 mg/ml; aprobada por Certificado N° 58.518.

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 Artículo 3° del 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 1°. – 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: SOLUCION INYECTABLE, BRIVARACETAM 10 mg/ml – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BRIVARACETAM 10 mg – 25 mg – 50 mg – 75 mg – 100 mg – SOLUCION ORAL, BRIVARACETAM 10 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: Comprimido recubiertos: IF-2019-72300978-APN-DERM#ANMAT – Solución inyectable: IF-2019-72300408-APN-DERM#ANMAT – Solución oral: IF-2019-72299977-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en los documentos: Comprimidos recubiertos: IF-2019-72301175-APN-DERM#ANMAT – Solución inyectable: IF-2019-72300770-APN-DERM#ANMAT – Solución oral: IF-2019-72300577-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.518 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2019-51093839-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.05 13:49:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.05 13:49:46 -0300'

PROYECTO DE 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, 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).

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 como monoterapia y terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad 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.

2

IF-2019-52052172-APN-DGA#ANMAT

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 ó 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 n)		
		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				
Tasa de respondedores del 50 %	n = 259 21,6	~	n = 252 38,9* (p<0.001)	n = 249 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

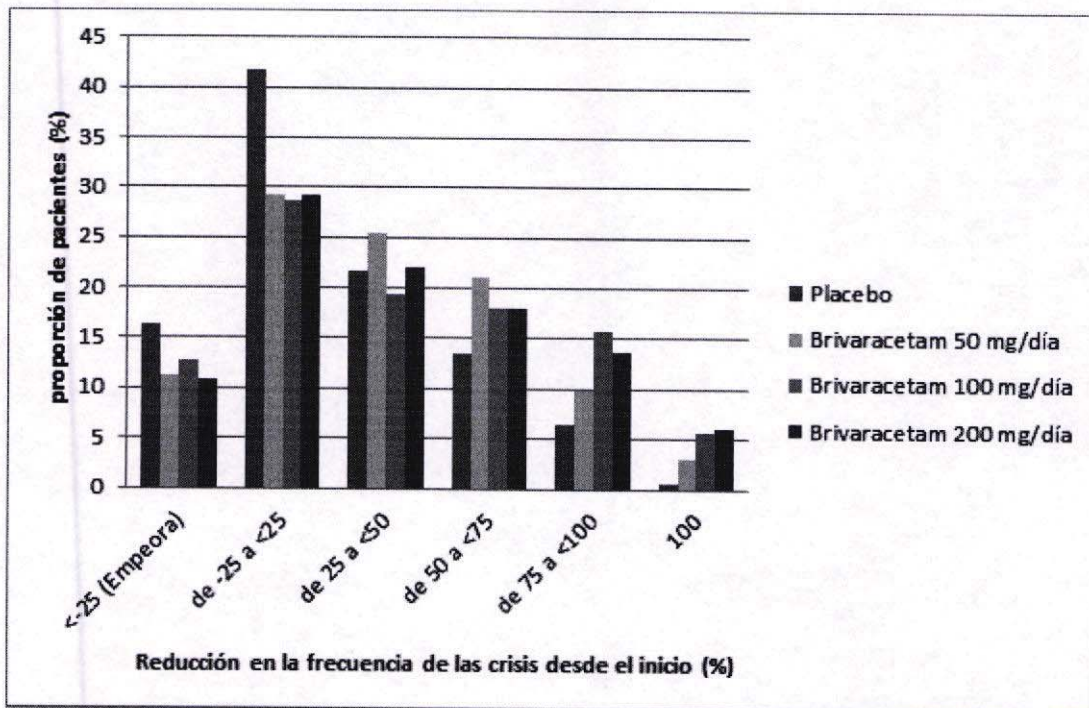
(1) Aproximadamente el 20% de los pacientes estaban tomando levetiracetam

(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. A parte 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 tipo IC (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 pre-especificado 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y tolerabilidad de brivaracetam en pacientes pediátricos. Brivaracetam se evaluó en estos pacientes en un estudio farmacocinético, abierto, a corto plazo y en el estudio de extensión abierta en curso, en 152 sujetos de 1 mes a 16 años de edad.

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 todo 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.

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.

Población pediátrica

En un estudio farmacocinético en 99 sujetos de 1 mes a <16 años de edad que recibieron brivaracetam en solución oral, las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis en todos los grupos de edad. Los modelos farmacocinéticos de población indicaron que la dosis de 2,0 mg/kg dos veces al día proporciona la misma concentración plasmática media del estado estacionario que en adultos que reciben 100 mg dos veces al día.

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) 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 (postrado, 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

Posología en monoterapia o terapia concomitante

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar reduciéndola a 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces

al día (200mg por 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.

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.

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 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).

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad.

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.

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 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 _{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

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 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).

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.

EVENTOS ADVERSOS

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 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.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de los estudios abiertos en niños desde 1 mes a <16 años de edad son escasos. Un total de 152 niños (1 mes a <16 años de edad) fueron tratados con brivaracetam en un estudio farmacocinético y su estudio de seguimiento relacionado. De los datos limitados disponibles, las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas de forma más frecuente consideradas por el investigador como relacionadas

17

IF-2019-52052172-APN-DGA#ANMAT

con el medicamento fueron somnolencia (10%), pérdida del apetito (8%), fatiga (5%) y pérdida de peso (5%). El perfil de seguridad fue consistente con el que se conoce en adultos. No hay datos disponibles sobre neuro-desarrollo. Actualmente no hay datos clínicos disponibles en neonatos.

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

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 ó 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 ó 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 ó 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 ó 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

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 Mayo 2019

CCDS Brivaracetam Monotherapy US PI 5/2018
c2016-022



TELES Maria Marta
CUIL 27266401219



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-51093839- ANDRATX - Prospectos Comprimidos - Certificado N58518

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:46:18 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:46:20 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO PROFESIONAL

BRIVIACT

Brivaracetam 10mg/ml

Solución inyectable y para perfusión

Industria Belga

Venta bajo receta

FÓRMULA

Briviact Solución inyectable y para perfusión

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene: Brivaracetam 10 mg.
Excipientes: Acetato de sodio (trihidratado), Ácido acético glacial, Cloruro de sodio, Agua para preparaciones inyectables.
Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de Brivaracetam.

Solución inyectable y para perfusión: Solución transparente e incolora.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 3,8 mg de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Código ATC: N03AX23.

INDICACIONES

Briviact está indicado como monoterapia y terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El principio activo Brivaracetam ((2S)-2[(4R)-2-oxo-4-propiltetrahydro-1H-pirrol-1-yl]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.

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 ó 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*

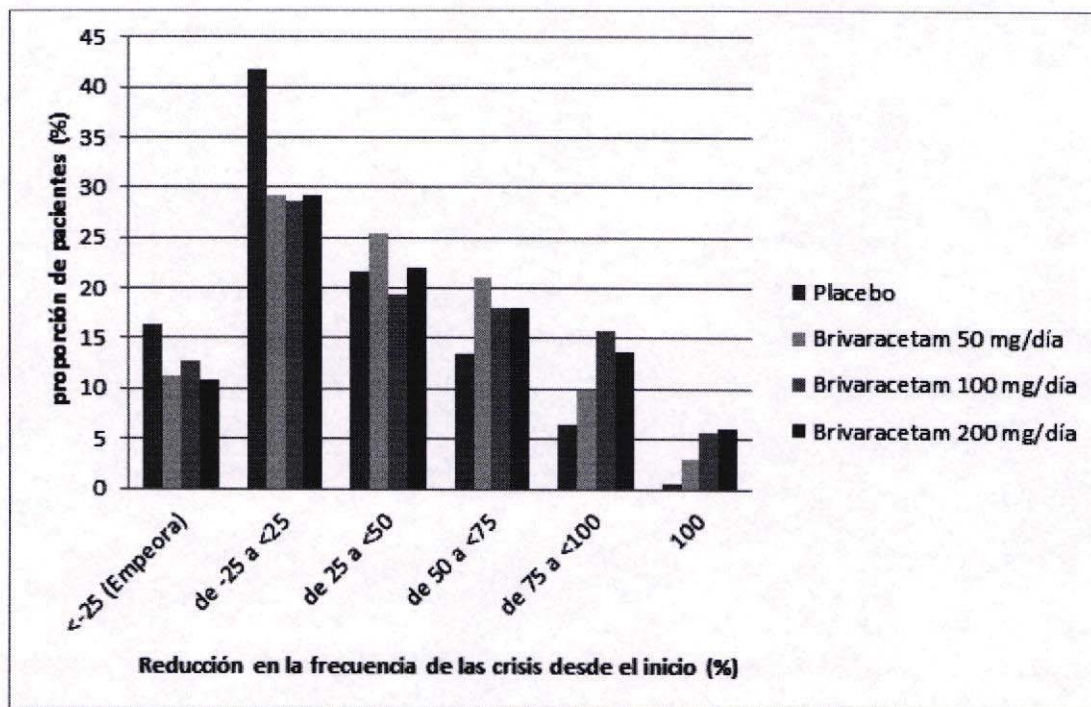
(1) Aproximadamente el 20% de los pacientes estaban tomando levetiracetam

(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. A parte 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-cego



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 tipo IC (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 pre-especificado 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y tolerabilidad de brivaracetam en pacientes pediátricos. Brivaracetam se evaluó en estos pacientes en un estudio farmacocinético, abierto, a corto plazo y en el estudio de extensión abierta en curso, en 152 sujetos de 1 mes a 16 años de edad.

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 a 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.

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,

6

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.

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.

Población pediátrica

En un estudio farmacocinético en 99 sujetos de 1 mes a <16 años de edad que recibieron brivaracetam en solución oral, las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis en todos los grupos de edad. Los modelos farmacocinéticos de población indicaron que la dosis de 2,0 mg/kg dos veces al día proporciona la misma concentración plasmática media del estado estacionario que en adultos que reciben 100 mg dos veces al día.

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) 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 (postrado, 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

8

IF-2019-52056032-APN-DGA#ANMAT

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

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración. Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

Posología en monoterapia o terapia concomitante

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar reduciéndola a 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces al día (200mg por día).

No hay experiencia en la administración intravenosa de brivaracetam dos veces al día por un período mayor de cuatro días.

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

- Bolo intravenoso: brivaracetam se puede administrar como un bolo intravenoso sin dilución.
- Perfusión intravenosa: brivaracetam se puede diluir con un diluyente compatible y ser administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos.

Después de la administración intravenosa un sabor amargo puede ser experimentado.

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

La inyección en bolo o la perfusión intravenosa de brivaracetam no han sido estudiadas en condiciones agudas; ej. Estado epiléptico y por lo tanto no se recomienda para dicha condición.

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.

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 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).

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad.

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.

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.

Contenido en sodio

La solución inyectable y para perfusión contiene 0,83 mmol (ó 19,14 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

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 $C_{máx}$ 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 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 supratérmica 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.

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

14

IF-2019-52056032-APN-DGA#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.

EVENTOS ADVERSOS

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

15

IF-2019-52056032-APN-DGA#ANMAT

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)

Las reacciones adversas con la administración intravenosa fueron generalmente similares a las observadas con la administración oral. La administración intravenosa estuvo asociada con dolor en el lugar de la perfusión en el 2,8% de los pacientes.

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.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de los estudios abiertos en niños desde 1 mes a <16 años de edad son escasos. Un total de 152 niños (1 mes a <16 años de edad) fueron tratados con brivaracetam en un estudio farmacocinético y su estudio de seguimiento relacionado. De los datos limitados disponibles, las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas de forma más frecuente consideradas por el investigador como relacionadas con el medicamento fueron somnolencia (10%), pérdida del apetito (8%), fatiga (5%) y pérdida de peso (5%). El perfil de seguridad fue consistente con el que se conoce en adultos. No hay datos disponibles sobre neuro-desarrollo. Actualmente no hay datos clínicos disponibles en neonatos.

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 conteniendo 10 viales con 5 ml de Solución inyectable y para perfusión Briviact 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión es una solución transparente, incolora y estéril.

CONSERVACIÓN

Conservar el producto a 25°C.

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

Este medicamento es únicamente para un solo uso, la solución no utilizada se debe desechar.

No utilizar el producto si se observan partículas o si cambia de color.

Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes:

Diluyentes:

- Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
- Solución inyectable de Glucosa 50 mg/ml (5%)
- Solución inyectable de Ringer lactato

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Tras la dilución, brivaracetam solución inyectable y para perfusión fue físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcló con los diluyentes mencionados arriba durante 24 horas y almacenado en bolsas de PVC o poliolefina a temperatura de hasta 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su dilución. En caso de no ser usado inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenaje previas al siguiente uso son responsabilidad del usuario.

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.

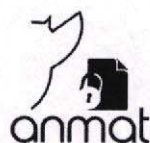
Lugar de elaboración y acondicionamiento primario y secundario:
UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine l'Alleud, Bélgica.

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 Mayo 2019

CCDS Brivaracetam Monotherapy US PI 5/2018
c2016-022



TELES Maria Marta
CUIL 27266401219

19

IF-2019-52056032-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-51093839- ANDRATX - Prospectos Solucion Inyectable - Certificado N58518

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:45:10 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:45:13 -0300'



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 eventos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de eventos adversos 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 eventos adversos
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 se utiliza en adultos y adolescentes mayores de 16 años 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 es tos 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 menores de 16 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 como 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

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar reduciéndola a 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces al día (200mg por día).

- Tome el medicamento dos veces al día, en dos dosis igualmente divididas – una vez por la mañana y otra por la noche a la misma hora cada día.

Pacientes con problemas hepáticos

Si tiene problemas de hígado, la dosis máxima que tomará es de 150 mg cada día.

Como 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.

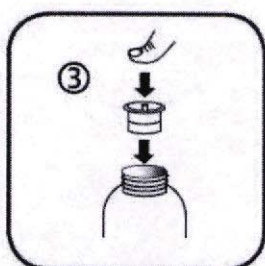
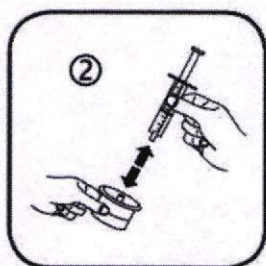
Instrucciones para el uso por pacientes/cuidadores:

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



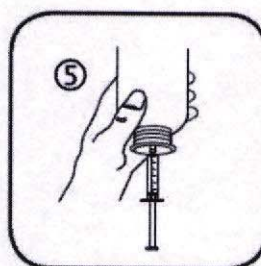
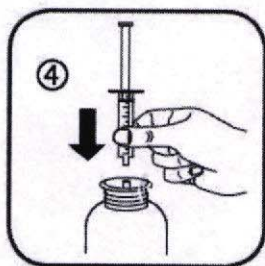
Siga estos pasos la primera vez que tome Briviact:

- 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.

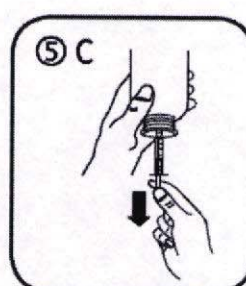
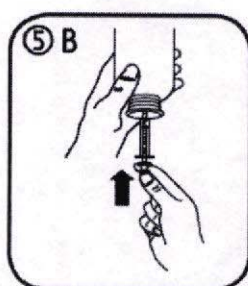
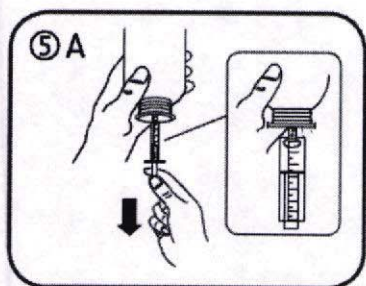


Siga estos pasos cada vez que tome Briviact:

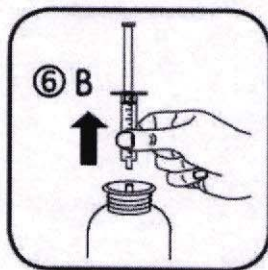
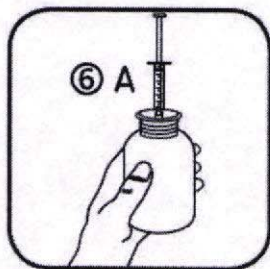
- Tome la jeringa oral e insértela en la abertura del adaptador (figura 4).
- Ponga el frasco boca abajo (figura 5)



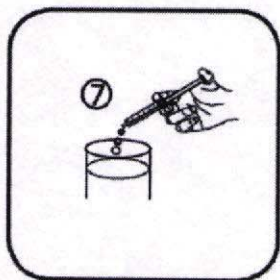
- Sostenga el frasco boca abajo con una mano y use la otra para llenar la jeringa oral.
- Llene la jeringa oral con una pequeña cantidad de solución bajando el émbolo (figura 5A),
- Después suba el émbolo para eliminar cualquier posible burbuja (figura 5B)
- Baje el émbolo hasta la marca en la jeringa oral que corresponda con la dosis en mililitros (ml) prescrita por su médico (figura 5C).



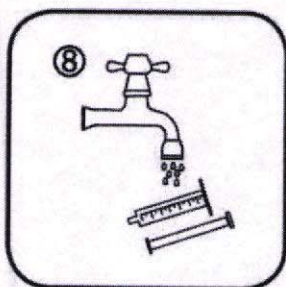
- Ponga el frasco boca arriba (figura 6A). - Retire la jeringa oral del adaptador (figura 6B).



- Tome el medicamento – empuje el émbolo de la jeringa hasta el fondo. Puede tomar Briviact directamente de la jeringa oral. Si toma el medicamento diluido, vacíe el contenido de la jeringa oral en un vaso que contenga agua o jugo y beba todo el líquido (figura 7).



- Cierre el frasco con el tapón de rosca de plástico. - Lave la jeringa oral sólo con agua (figura 8).



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 que 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 eventos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir eventos adversos, 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

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

Cada ml de solución oral contiene: Brivaracetam 10 mg.

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

Envase: frasco de vidrio de 300 ml de Briviact que se acondiciona en una caja de cartón acompañado de una jeringa oral de 10 ml y de un adaptador para la jeringa.

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

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,

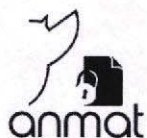
B-1420 Braine l'Alleud, Bélgica.

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 Mayo 2019



TELES Maria Marta
CUIL 27266401219

CCDS Brivaracetam Monotherapy US PI 5/2018
c2016-022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-51093839- ANDRATX - Inf pacientes solucion oral - Certificado N58518

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:45:34 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:45:36 -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 eventos adversos, consulte a su médico farmacéutico, incluso si se trata de eventos adversos 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 eventos adversos
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 se utiliza en adultos y adolescentes mayores de 16 años 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 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 menores de 16 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 como 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

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar reduciéndola a 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces al día (200mg por día).

- Tome el medicamento dos veces al día, en dos dosis igualmente divididas – una vez por la mañana y otra por la noche a la misma hora cada día.

Pacientes con problemas hepáticos

Si tiene problemas de hígado, la dosis máxima que tomará es de 150 mg cada día.

Como tomar Briviact comprimidos recubiertos

- Trague el comprimido entero con líquido.

El medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

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 que 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 eventos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir eventos adversos, 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

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 ó 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 ó 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 ó 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 ó 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:

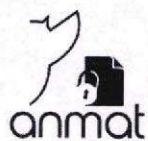
Laboratorio Andratx Pharma S.A., Magallanes 1039 (C1166ADC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Directora Técnica: Maria Teles - Farmacéutica.

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

Texto Revisado Mayo 2019

**CCDS Brivaracetam Monotherapy US PI 5/2018
c2016-022**



TELES Maria Marta
CUIL 27266401219



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-51093839- ANDRATX - Inf pacientes Comprimidos Recubiertos - Certificado
N°58518

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:46:43 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:46:44 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Briviact

Brivaracetam 10mg/ml

Solución inyectable y para perfusión

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 eventos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de eventos adversos 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 usar Briviact
3. Cómo usar Briviact
4. Posibles eventos adversos
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 se utiliza en adultos y adolescentes mayores de 16 años 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 usar Briviact

No use 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 usar 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 administre Briviact en menores de 16 años.

Uso de Briviact con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar 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.

Uso de Briviact con alcohol

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

Embarazo y lactancia

No se recomienda usar 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 usa 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 como le afecta este medicamento.

Briviact contiene sodio

Briviact 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión contiene 19,14 miligramos (0,83 mmoles) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar 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 usará Briviact solo o junto con otros medicamentos para tratar la epilepsia.

- Cuando comience a usar este medicamento, tomará Briviact por vía oral (como comprimidos o solución oral) o se le administrará como una inyección o perfusión.
- Briviact solución inyectable y para perfusión se utiliza durante un corto período de tiempo mientras que no pueda tomar Briviact vía oral.
- Se puede pasar de Briviact vía oral a la solución inyectable y para perfusión, y viceversa.

Después de la administración intravenosa un sabor amargo puede ser experimentado.

Dosis

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar reduciéndola a 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces al día (200mg por día).

- Le administrarán el medicamento dos veces al día, en dos dosis igualmente divididas – una vez por la mañana y otra por la noche a la misma hora cada día.

Pacientes con problemas hepáticos

Si tiene problemas de hígado, la dosis máxima que le deben administrar es de 150 mg cada día.

Como usar Briviact solución inyectable y para perfusión

Briviact se administra por un médico o una enfermera como una inyección o perfusión intravenosa. Este medicamento se inyecta lentamente en su vena o se administra como una perfusión (goteo) durante 15 minutos.

Duración del tratamiento

Su médico decidirá durante cuantos días le deben administrar las inyecciones o la perfusión. Para tratamientos de larga duración con Briviact, su médico le pedirá que tome Briviact comprimidos o solución oral.

Si usa más Briviact del que debe

Si piensa que se le ha administrado demasiado Briviact, consulte inmediatamente a 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 eventos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir eventos adversos, 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
- dolor o molestias en el lugar de la inyección
- 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

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 la etiqueta.

Briviact puede diluirse antes de ser inyectado por su médico o enfermera. En tales casos, se debe usar inmediatamente después de la dilución.

Solo debe usarse la solución transparente, libre de partículas y sin decoloración.

Briviact solución inyectable y para perfusión puede administrarse como inyección en bolo o como perfusión:

- Bolo intravenoso: brivaracetam se puede administrar directamente sin dilución.
- Perfusión intravenosa: brivaracetam puede administrarse durante 15 minutos en un diluyente compatible

Briviact puede diluirse con las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), solución para inyección de glucosa 50 mg/ml (5 %) o solución de Ringer lactato.

Cada vial de Briviact solución inyectable y para perfusión debe usarse solo una vez (de un solo uso). La solución no utilizada debe desecharse.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Briviact

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene: Brivaracetam 10 mg.

Excipientes: Acetato de sodio (trihidratado), Ácido acético glacial, Cloruro de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de brivaracetam.

Aspecto del medicamento y contenido del envase

Envase conteniendo 10 viales con 5 ml de Solución inyectable y para perfusión

Briviact 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión es una solución transparente, incolora y estéril.

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 Mayo 2019

**CCDS Brivaracetam US PI 5/2018
c2016-022**



TELES Maria Marta
CUIL 27266401219



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-51093839- ANDRATX - Inf pacientes solucion inyectable - Certificado N58518

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:45:55 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:45:56 -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 eventos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de eventos adversos 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 eventos adversos
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 se utiliza en adultos y adolescentes mayores de 16 años 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 es tos 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 menores de 16 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 como 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

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar reduciéndola a 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces al día (200mg por día).

- Tome el medicamento dos veces al día, en dos dosis igualmente divididas – una vez por la mañana y otra por la noche a la misma hora cada día.

Pacientes con problemas hepáticos

Si tiene problemas de hígado, la dosis máxima que tomará es de 150 mg cada día.

Como 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.

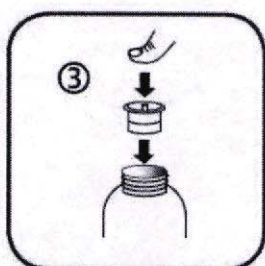
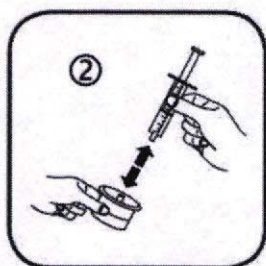
Instrucciones para el uso por pacientes/cuidadores:

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



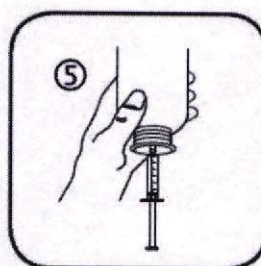
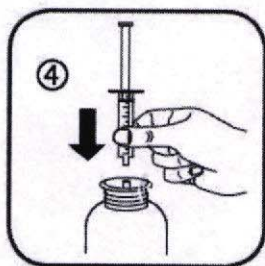
Siga estos pasos la primera vez que tome Briviact:

- 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.

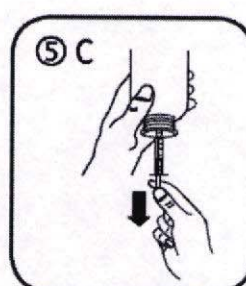
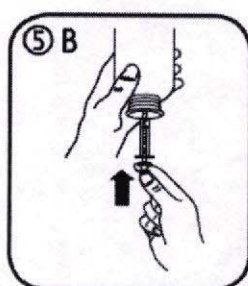
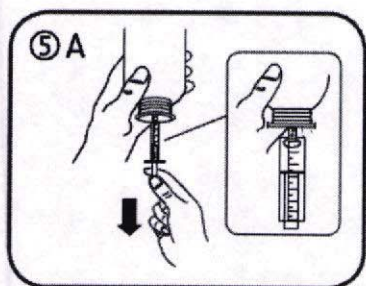


Siga estos pasos cada vez que tome Briviact:

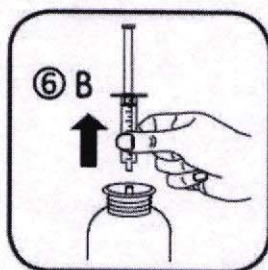
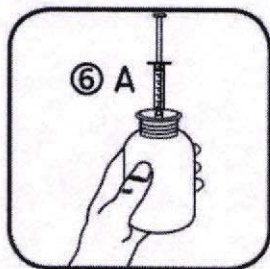
- Tome la jeringa oral e insértela en la abertura del adaptador (figura 4).
- Ponga el frasco boca abajo (figura 5)



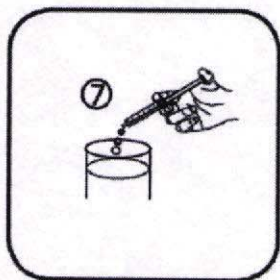
- Sostenga el frasco boca abajo con una mano y use la otra para llenar la jeringa oral.
- Llene la jeringa oral con una pequeña cantidad de solución bajando el émbolo (figura 5A),
- Después suba el émbolo para eliminar cualquier posible burbuja (figura 5B)
- Baje el émbolo hasta la marca en la jeringa oral que corresponda con la dosis en mililitros (ml) prescrita por su médico (figura 5C).



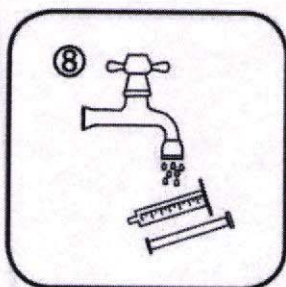
- Ponga el frasco boca arriba (figura 6A). - Retire la jeringa oral del adaptador (figura 6B).



- Tome el medicamento – empuje el émbolo de la jeringa hasta el fondo. Puede tomar Briviact directamente de la jeringa oral. Si toma el medicamento diluido, vacíe el contenido de la jeringa oral en un vaso que contenga agua o jugo y beba todo el líquido (figura 7).



- Cierre el frasco con el tapón de rosca de plástico. - Lave la jeringa oral sólo con agua (figura 8).



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 que 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 eventos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir eventos adversos, 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

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

Cada ml de solución oral contiene: Brivaracetam 10 mg.

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

Envase: frasco de vidrio de 300 ml de Briviact que se acondiciona en una caja de cartón acompañado de una jeringa oral de 10 ml y de un adaptador para la jeringa.

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

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,

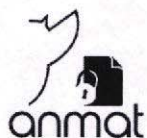
B-1420 Braine l'Alleud, Bélgica.

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 Mayo 2019



TELES Maria Marta
CUIL 27266401219

CCDS Brivaracetam Monotherapy US PI 5/2018
c2016-022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-51093839- ANDRATX - Inf pacientes solucion oral - Certificado N58518

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:45:34 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.13 14:45:36 -03'00'