

	Summarized information for publication
Product Name	BRIVIACT™
Active substance	Brivaracetam
Indication and conditions of use	<p>Adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalization in adult, adolescent and children from 4 years of age with epilepsy.</p> <p>Brivaracetam solution for injection/infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible. When converting from oral to intravenous administration or <i>vice versa</i>, the total daily dose and frequency of administration should be maintained</p> <p>The recommended starting dose is either 50 mg/day or 100 mg/day based on physician assessment of required seizure reduction versus potential side effects. The dose should be administered in two equally divided doses, once in the morning and once in the evening. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be adjusted in the dose range of 50 mg/day to 200 mg/day. BRV will be supplied as vials, each ml contains 10mg brivaracetam</p> <p>Each 5 ml vial contains 50 mg brivaracetam.</p> <p>The BRV dose can be adjusted based on the individual patient's seizure control and tolerability; however, the BRV dose may not exceed 200 mg/day in divided (preferably symmetrical) morning and evening doses.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Patients must fulfill all of the following inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam IV will be used as an adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalization in adult, adolescent and children from 4 years of age with epilepsy. • The patient has uncontrolled POS despite previous treatment with at least 3 AED's (in monotherapy or adjunctive therapy, concomitant or life-time used (*); due to therapeutic failure or side effects) one of which was levetiracetam except when levetiracetam is contraindicated and while treated with monotherapy or combination of AEDs. The actual treatment must be ongoing for eligibility for adjunctive treatment • The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues • Patients must have been clearly and completely informed by the requesting physician and must have provided written consent before the start of the treatment • The patient's medical prognosis is likely to lead to severe disability or the patient's illness is life-threatening without adequate seizure control and there is no approved and authorized acceptable alternative treatment option for this patient available in Belgium. • Female patients without childbearing potential are eligible. • Female patients with childbearing potential are eligible if they use a medically accepted contraceptive method for the duration of the MNP participation. • The patient must understand the consequences and potential risks of inadequately protected sexual activity, be educated about and understand the proper use of contraceptive methods, and inform the treating physician of any potential change in status. • The patient is unable to take medication temporarily orally. • The patient or the legally authorized representative (LAR) is informed of the details of this MNP, is given sufficient time and opportunity to ask questions and consider participation in this MNP, and the patient or the legally authorized representative (LAR) has provided verbal consent to participate, and, if applicable to local regulations, has given written informed consent. • The patient is not eligible for a clinical trial running with Brivaracetam IV and/or a clinical trial

- running in the targeted indication of this program. Ongoing clinical trials, among others NCT02495844 and NCT02625090, can be found on www.clinicaltrials.gov or www.clinicaltrialsregister.eu (keywords: drug resistant epilepsy, partial onset seizure, intravenous, Belgium).

(*) Life-time used refers to having tried the medication at any time in the course of the disease in combination therapy or monotherapy.

AED (antiepileptic drug) is defined as a medication which decreases the frequency and/or severity of seizures in people with epilepsy. The therapeutic goal is maximizing seizure control while minimizing adverse drug effects.

Potential interactions between brivaracetam (50 mg/day to 200 mg/day) and other AEDs were investigated in a pooled analysis of plasma drug concentrations from all phase 2-3 studies, in a population pharmacokinetic analysis of placebo-controlled phase 2-3 studies, and in dedicated drug-drug interaction studies (for the following AEDs: carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and topiramate). The effect of the interactions on the plasma concentration is summarised in table (increase is indicated as “↑” and decrease as “↓”, area under the plasma concentration versus time curve as “AUC”, maximum observed concentration as C_{max}).

Pharmacokinetic interactions between brivaracetam and other AEDs

AED coadministered	Influence of AED on brivaracetam plasma concentration	Influence of brivaracetam on AED plasma concentration
Carbamazepine	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ No dose adjustment required	Carbamazepine - None Carbamazepine-epoxide ↑ (See below) No dose adjustment required.
Clobazam	No data available	None
Clonazepam	No data available	None
Lacosamide	No data available	None
Lamotrigine	None	None
Levetiracetam	None	None
Oxcarbazepine	None	None (monohydroxy derivative, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ No dose adjustment required	None
Phenytoin	AUC 21 % ↓ No dose adjustment required	None ^a AUC 20% ↑ ^a C_{max} 20% ↑
Pregabalin	No data available	None
Topiramate	None	None
Valproic acid	None	None
Zonisamide	No data available	None

^a based on a study involving the administration of a suprathreshold dose of 400 mg/day brivaracetam

Permitted concomitant AEDs are AEDs which have been assessed in combination with brivaracetam in studies, showing minimal drug-drug interactions and which are not contra-indicated.

In the clinical studies, although the numbers were limited, there was no observed benefit of brivaracetam versus placebo in patients taking levetiracetam concurrently. No additional safety or

tolerability concern was observed. Consequently, concomitant use of levetiracetam is not recommended but is not contra-indicated.

VSN (Vagus Nerve Stimulation) device is not counted as an AED.

Brivaracetam intravenous formulation administration is necessary and judged temporary when use of other formulations is not feasible

Exclusion criteria:

Patients will not be enrolled in the MNP with Brivaracetam IV in any of the following situations:

- Severe medical, neurological and psychiatric disorders, including current suicidal ideation or behavior, or any other conditions that may have an impact on the safety of the patient, as determined by the treating physician;
- Hypersensitivity to the active substance or other pyrrolidone derivatives or to any of the excipients listed in SmPC section 6.1.
- End-stage renal disease characterized by a glomerular filtration rate (GFR) of 15 ml/min or less and/or patient undergoing dialysis.
- Participation in any clinical study of another investigation drug or device during the MNP;
- Pregnant or lactating woman.
- The patient is eligible for a clinical study running in Belgium for the target indication. At the time of the finalization of this program no suitable study was identified

Duration of the program	Briviact will be provided free of charge by UCB Pharma on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Medical Need Program until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgment of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.
Conditions of distribution	The requesting physician will complete the Patient Eligibility Form in order to provide written justification to UCB to include a patient in the MNP and will request drug supply by completing the Drug Supply Form. The Patient Eligibility Form will be submitted to UCB via the fax N° +32 2 5597595 (fax-t-mail). The responsible physician will approve/reject the request within 24 hours and the medication will be sent by Pharmalogistics the same day if applicable. Upon each approved request, the treating physician will be provided with a sufficient amount of drug for treatment of the specified patient(s). There is no experience with twice daily intravenous administration of brivaracetam for a period longer than 4 days Drug will be delivered to the hospital pharmacy.
Responsible of the program	France Ferrière Medical & Science Partner CNS UCB Belgium E-mail : france.ferriere@ucb.com Tel: +32 477 23 89 90 Fax : +32 2 559 90 09
Responsible physician	Marc Thomson MD, UCB SA Allée de la Recherche 60 1070 Brussels E-mail ; marc.thomson@ucb.com or marc.thomson@medicalseigma.com Phone +32 475 28 08 67 Fax : +32 2 559 90 09
Modalities for the disposal	The treating physician will return all unused BRIVIACT supply to UCB or designee, if required by local regulation or ensure destruction at the facility. If a kit is not used or only partially used, the treating physician (or pharmacist) may re-dispense all unused medication but only to the designated named patient to whom that kit has been allocated. Allocation of the medication to another patient is forbidden
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	The most frequently reported adverse reactions (>10%) with brivaracetam treatment were: somnolence (14.3 %) and dizziness (11.0 %). They were usually mild to moderate in intensity. Somnolence and fatigue (8.2 %) were reported at a higher incidence with increasing dose. The types of adverse reactions reported during the first 7 days of treatment were similar to those reported for the overall treatment period. The discontinuation rate due to adverse reactions was 3.5 %, 3.4 % and 4.0 % for patients randomized to brivaracetam at respectively the dose of 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day and 1.7 % for patients randomized to placebo. The adverse reactions most frequently resulting in discontinuation of brivaracetam therapy were dizziness (0.8 %) and convulsion (0.8 %). Tabulated list of adverse reactions In the table below, adverse reactions, which were identified based on review of the three placebo-controlled, fixed-dose studies safety database in subjects ≥ 16 years of age, are listed by System Organ Class and frequency. . The frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Frequency	Adverse reactions from clinical trials
Infections and infestations	Common	Influenza
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Neutropenia
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
Immune system disorders	Uncommon	Type I hypersensitivity
Psychiatric disorders	Common	Depression, anxiety, insomnia, irritability
	Uncommon	Suicidal ideation, psychotic disorder, aggression, agitation
Nervous system disorders	Very common	Dizziness, somnolence
	Common	Convulsion, vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Upper respiratory tract infections, cough
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, vomiting, constipation
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue

In case an AE, serious or non-serious is identified, the treating physician must report it to UCB Patient Safety within 24 hours of onset or acknowledgement of the AE.

The treating physician is also requested to provide UCB Patient Safety copies of any information concerning safety that he/she may provide to his/her local or national Health Authorities.

The treating physician will cooperate with UCB in providing at any time any clarification that may be needed regarding the safety aspects of the reported cases.

Informations résumées pour publication	
Nom du médicament	BRIVIACT™
Nom de la substance active	Brivaracétam
Indication et conditions d'utilisation	<p>Thérapie adjuvante dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 4 ans atteints d'épilepsie.</p> <p>La solution de brivaracétam injectable/pour perfusion est une alternative pour des patients lorsque l'administration par voie orale est temporairement impossible. Lors du passage de l'administration orale à la voie intraveineuse, ou <i>vice versa</i>, la dose totale quotidienne et la fréquence d'administration doivent être maintenues.</p> <p>La dose initiale recommandée est de 50 mg par jour ou 100 mg par jour selon l'avis du médecin sur la diminution requise des crises par rapport aux effets indésirables potentiels. La dose doit être administrée en deux doses fractionnées égales, une le matin et une le soir. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être ajustée entre 50 mg par jour et 200 mg par jour.</p> <p>Brivaracétam IV sera fourni en flacons, chacun contenant 10 mg de brivaracétam. Chaque flacon de 5 ml contient 50 mg de brivaracétam.</p> <p>La dose de brivaracétam peut être ajustée en fonction du contrôle des crises et de la tolérance du patient ; cependant, la dose de brivaracétam ne doit pas dépasser 200 mg par jour divisée en deux prises égales, une le matin et une le soir.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Les patients doivent répondre à tous les critères d'inclusion suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le brivaracétam IV sera utilisé comme thérapie adjuvante dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 4 ans atteints d'épilepsie. • Le patient a des crises partielles non contrôlées malgré un traitement antérieur avec au moins 3 médicaments antiépileptiques (MAE) (en monothérapie ou thérapie adjuvante, concomitants ou « life-time »(*), en raison d'un échec thérapeutique ou d'effets indésirables), dont l'un était le lévétiracétam, sauf lorsque celui-ci est contre-indiqué, utilisé en monothérapie ou en association. Le traitement actuel doit être continu pour être admissible à la thérapie adjuvante. • Le patient ne peut pas être traité de façon satisfaisante par d'autres traitements approuvés et commercialisés, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de tolérance, conformément aux recommandations de la pratique clinique. • Les patients doivent avoir été clairement et totalement informés par le médecin requérant et doivent avoir fourni un consentement écrit avant le début du traitement. • Le pronostic médical du patient est susceptible d'entraîner une invalidité sévère, ou sa maladie engage le pronostic vital sans contrôle adéquat des crises et il n'existe pas d'alternative thérapeutique acceptable approuvée et autorisée pour ce patient en Belgique. • Les patientes qui ne sont pas en âge de procréer sont admissibles. • Les patientes en âge de procréer sont admissibles si elles utilisent une méthode contraceptive médicalement acceptée tout au long de la participation au programme médical d'urgence. • Le patient doit comprendre les conséquences et les risques potentiels d'une activité sexuelle sans protection adéquate, avoir reçu des informations concernant l'utilisation correcte des méthodes de contraception et avoir compris

	<p>ces informations, et s'engager à informer le médecin traitant de tout changement éventuel de statut.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'administration par voie orale est temporairement impossible pour le patient. • Le patient ou le représentant légal est informé des détails de ce programme médical d'urgence, a eu suffisamment de temps et l'occasion de poser des questions et d'envisager sa participation au programme médical d'urgence, et le patient ou son représentant légal a fourni un consentement verbal pour participer et, le cas échéant, en fonction des règlements locaux, a donné son consentement éclairé par écrit. • Le patient n'est pas admissible à un essai clinique en cours avec le brivaracétam IV et/ou un essai clinique en cours dans l'indication ciblée de ce programme. Les essais cliniques en cours sont disponibles sur www.clinicaltrials.gov ou www.clinicaltrialsregister.eu (mots-clés : drug resistant epilepsy, partial onset seizure, intravenous, Belgium). <p>(*) « Life-time » fait référence au fait d'avoir essayé le médicament à n'importe quel moment au cours de la maladie en association ou en monothérapie.</p> <p>Un MAE (médicament antiépileptique) est une médication qui diminue la fréquence et/ou la sévérité des crises chez des personnes souffrant d'épilepsie. Le but thérapeutique est de maximiser le contrôle des crises tout en minimisant les effets secondaires.</p> <p>Les interactions potentielles entre le brivaracétam (50 mg/jour à 200 mg/jour) et d'autres antiépileptiques ont été étudiées dans une analyse poolée des concentrations plasmatiques des médicaments observées dans toutes les études de phases II et III, par une analyse pharmacocinétique de population des études contrôlées <i>versus</i> placebo, et dans des études spécifiques d'interactions médicamenteuses (pour les antiépileptiques suivants : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et topiramate). L'effet des interactions sur la concentration plasmatique est présenté dans le tableau 1 (augmentation indiquée par « ↑ » et diminution par « ↓ », l'aire sous la courbe en fonction du temps par « AUC » et la concentration maximale observée par « C_{max} »).</p> <p><i>Tableau 1 : Interactions entre le brivaracétam et d'autres médicaments antiépileptiques (MAE)</i></p>
--	---

MAE coadministré	Influence du MAE sur la concentration plasmatique du brivaracétam	Influence du brivaracétam sur la concentration plasmatique du MAE
Carbamazépine	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Carbamazépine - Aucune Epoxy-carbamazépine ↑ (voir ci-dessous) Aucun ajustement posologique nécessaire
Clobazam	Pas de données disponibles	Aucune
Clonazépam	Pas de données disponibles	Aucune
Lacosamide	Pas de données disponibles	Aucune
Lamotrigine	Aucune	Aucune
Lévétiracétam	Aucune	Aucune
Oxcarbazépine	Aucune	Aucune (dérivé monohydroxy (DMH))
Phénobarbital	AUC 19 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucune ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Phénytoïne	AUC 21 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucune
Prégabaline	Pas de données disponibles	Aucune
Topiramate	Aucune	Aucune
Acide valproïque	Aucune	Aucune
Zonisamide	Pas de données disponibles	Aucune

^a basé sur une étude impliquant l'administration de brivaracétam à la dose supratherapeutique de 400 mg/jour

Les MAE concomitants autorisés sont des MAE qui ont été évalués en combinaison avec le brivaracétam dans des études, montrant un minimum d'interactions médicamenteuses et qui ne sont pas contre-indiqués.

Dans les études cliniques, bien que le nombre de patients soit limité, il n'a pas été observé de bénéfice du brivaracétam par rapport au placebo chez les patients recevant un traitement concomitant par lévétiracétam. Aucun problème de sécurité ou de tolérance supplémentaire n'a été observé. En conséquence, l'utilisation concomitante de lévétiracétam n'est pas recommandée mais n'est pas contre-indiquée.

La VNS (stimulation du nerf vague) ne peut être assimilée à un MAE.

Le brivaracétam solution injectable/pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale est temporairement impossible.

Critères d'exclusion :

Les patients ne seront pas inclus dans le programme médical d'urgence avec le brivaracétam IV dans l'une ou l'autre des situations suivantes :

- Affections médicales, neurologiques ou psychiatriques graves, notamment idées ou comportements suicidaires en cours, ou toute autre affection qui pourrait avoir des conséquences sur la sécurité du patient, tel que défini par le médecin traitant.
- Hypersensibilité à la substance active ou à d'autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.

	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale terminale caractérisée par un débit de filtration glomérulaire (DFG) de 15 ml/min ou moins et/ou sous dialyse. • Participation à toute étude clinique sur un autre médicament ou dispositif expérimental pendant le programme médical d'urgence. • Femme enceinte ou qui allaite. Le patient est éligible dans une étude clinique active en Belgique et ceci dans l'indication visée. Au moment de la finalisation de ce programme aucune étude n'a pu être identifiée.
Durée	Le Briviact sera fourni gratuitement par UCB Pharma et individuellement, par patient, suivant les critères énoncés dans ce programme, depuis l'organisation du programme médical d'urgence jusqu'à ce que le produit soit commercialisé en Belgique dans l'indication envisagée, ou jusqu'à ce que, de l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement.
Conditions de distribution	<p>Le médecin requérant remplira le formulaire d'admissibilité du patient afin de fournir une justification écrite à UCB pour inclure un patient dans le programme médical d'urgence et demandera un approvisionnement en médicament en remplissant le formulaire d'approvisionnement en médicament. Le formulaire d'inclusion du patient sera soumis à UCB par fax au numéro +32 2 5597595 (Fax-to-Mail). Le médecin responsable approuvera/rejettera la demande dans les 24 heures, et le médicament sera envoyé par Pharmalogistics le jour même le cas échéant.</p> <p>À chaque demande approuvée, le médecin traitant recevra une quantité suffisante du médicament pour le traitement du ou des patients spécifiés.</p> <p>Il n'y a pas d'expérience avec l'administration intraveineuse de brivaracétam deux fois par jour pendant une période de plus de 4 jours.</p> <p>Le médicament sera livré à la pharmacie d'hôpital.</p>
Responsable du programme	France Ferrière Medical & Science Partner CNS UCB Belgium E-mail : france.ferriere@ucb.com Tel: +32 477 23 89 90 Fax : +32 2 559 90 09
Médecin responsable	Study Physician - Marc Thomson MD, UCB SA Allée de la Recherche 60 1070 Bruxelles courriel : marc.thomson@ucb.com ou marc.thomson@medicalseigma.com Tel : +32 475 28 08 67 Fax : +32 2 559 90 09
Modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés sont traités	<p>Le médecin traitant renverra toutes les unités de BRIVIACT IV non utilisées à UCB ou à la personne désignée, si le règlement local l'exige, ou assurera la destruction dans l'établissement.</p> <p>Si un kit n'est pas utilisé ou seulement partiellement utilisé, le médecin traitant (ou le pharmacien) peut délivrer à nouveau tout le médicament non utilisé mais seulement au patient nominativement désigné à qui ce kit a été attribué.</p> <p>L'attribution de la médication à un autre patient n'est pas autorisée.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 10 %) avec le traitement par brivaracétam ont été : somnolence (14,3 %) et vertiges (11,0 %). Ils ont été généralement d'une intensité légère à modérée. Somnolence et fatigue (8,2 %) ont été signalées avec une incidence plus élevée lorsque la dose augmentait. Les types d'effets indésirables signalés au cours des 7 premiers jours de traitement ont été similaires à ceux signalés pour l'ensemble de la période de traitement.</p> <p>Le taux d'interruption à cause des effets indésirables a été de 3,5 %, 3,4 % et 4,0 %</p>

pour les patients randomisés sous brivaracétam aux doses respectives de 50 mg par jour, 100 mg par jour et 200 mg par jour et de 1,7 % pour les patients randomisés sous placebo. Les effets indésirables qui ont le plus souvent été responsables de l'interruption du traitement par brivaracétam ont été des vertiges (0,8 %) et des convulsions (0,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables identifiés dans la base de données de sécurité des 3 études cliniques contrôlées versus placebo, à dose fixe, chez les sujets ≥ 16 ans, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence

Les fréquences se définissent ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables rapportés dans les études cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité de type I
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, anxiété, insomnie, irritabilité
	Peu fréquent	Idées suicidaires, troubles psychotiques, agressivité, agitation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Vertiges, somnolence
	Fréquent	Convulsion, vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

Dans le cas où un événement indésirable (EI), grave ou sans gravité est identifié, le médecin traitant doit le signaler à UCB « patient safety » dans les 24 heures suivant son apparition ou la prise de connaissance.

Le médecin traitant doit aussi fournir à UCB « patient safety » les copies de toute information concernant la sécurité d'emploi qu'il a pu transmettre aux autorités sanitaires locales ou nationales.

Le médecin traitant coopérera avec UCB pour fournir, à tout moment, toute clarification qui pourrait être nécessaire en ce qui concerne les aspects de sécurité d'emploi des cas signalés.



--	--

	Samengevatte informatie voor publicatie
Naam geneesmiddel	BRIVIACT™
Naam actieve substantie	Brivaracetam
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Adjuvante therapie voor de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.</p> <p>Brivaracetam oplossing voor injectie/infusie is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet haalbaar is. Tijdens de omschakeling van orale naar intraveneuze toediening of <i>omgekeerd</i>, dient de totale dagelijkse dosis en frequentie van toediening te worden aangehouden.</p> <p>De aanbevolen startdosis is ofwel 50 mg/dag of 100 mg/dag op basis van beoordeling van de arts betreffende de benodigde vermindering van aanvallen versus de mogelijke bijwerkingen. De dosis dient te worden toegediend in twee gelijk verdeelde doses, eenmaal in de ochtend en eenmaal in de avond.</p> <p>Op basis van individuele patiëntrespons en -verdraagbaarheid, kan de dosis worden aangepast binnen het dosisbereik van 50 mg/dag tot 200 mg/dag.</p> <p>BRV wordt geleverd als flacons die elk 10 mg brivaracetam bevatten. Elke 5 ml flacon bevat 50 mg brivaracetam.</p> <p>De dosis BRV kan worden aangepast op basis van de controle over aanvallen van de patiënt en de verdraagbaarheid; de dosis BRV mag echter niet hoger zijn dan 200 mg/dag in gescheiden doses (bij voorkeur symmetrisch) in de ochtend en avond.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regels waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Patiënten moeten voldoen aan alle onderstaande inclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam IV wordt gebruikt als adjuvante therapie voor de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie. • De patiënt heeft ongecontroleerde POS ondanks eerdere behandeling met ten minste 3 AED's (in monotherapie of adjuvante behandeling, gelijktijdig of tijdens de levensduur(*) gebruikt; vanwege therapeutisch falen of bijwerkingen) waarvan er één levetiracetam was, behalve wanneer levetiracetam is gecontra-indiceerd en tijdens behandeling met monotherapie of combinatie van AED's. De daadwerkelijke behandeling moet lopend zijn om geschikt te zijn voor adjuvante behandeling. • De patiënt kan niet op een bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege doeltreffendheid en/of veiligheidsproblemen • Patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de aanvragende arts en moeten schriftelijke toestemming hebben gegeven vóór aanvang van de behandeling • Het is waarschijnlijk dat de medische prognose van de patiënt zal leiden tot ernstige invaliditeit of de ziekte van de patiënt is levensbedreigend zonder voldoende controle over de aanvallen en er is in België geen goedgekeurde en geautoriseerde acceptabele alternatieve behandelingsmogelijkheid beschikbaar voor deze patiënt. • Vrouwelijke patiënten die niet in hun vruchtbare leeftijd zijn, komen in aanmerking. • Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, komen in aanmerking

	<p>als ze een medische geaccepteerde anticonceptiemethode gebruiken gedurende deelname aan de MNP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt moet de consequenties en potentiële risico's van onvoldoende beschermde seksuele activiteit begrijpen, voorgelicht worden over het juiste gebruik van anticonceptiemethoden en deze begrijpen, en de behandelende arts informeren over alle mogelijke veranderingen van status. • De patiënt kan medicatie tijdelijk niet oraal innemen. • De patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger (legally authorized representative, LAR) wordt geïnformeerd over de details van dit MNP, krijgt voldoende tijd en kansen om vragen te stellen en deelname aan dit MNP te overwegen, en de patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger (LAR) heeft mondelinge toestemming gegeven voor deelname, en, indien van toepassing op lokale wetgeving, heeft schriftelijke toestemming gegeven. • De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopend klinisch onderzoek met brivaracetam IV en/of een lopend klinisch onderzoek met de indicatie die ook de doelgroep is van dit programma. Lopende klinische onderzoeken, onder andere NCT02495844 en NCT02625090, zijn te vinden op www.clinicaltrials.gov of www.clinicaltrialsregister.eu (trefwoorden: geneesmiddelenresistente epilepsie, gedeeltelijke onst-aanvallen, intraveneus, België). <p>(*)De vermelde levensduur verwijst naar het feit dat het medicijn op enig moment tijdens de loop van de ziekte is geprobeerd in combinatietherapie of monotherapie.</p> <p>AED (anti-epilepticum) wordt gedefinieerd als een medicijn dat de frequentie en / of ernst van epileptische aanvallen vermindert bij mensen met epilepsie. Het therapeutische doel is het maximaliseren van de beheersing van aanvallen, terwijl de nadelige effecten op geneesmiddelen worden geminimaliseerd.</p> <p>Mogelijke interacties tussen brivaracetam (50 mg / dag tot 200 mg / dag) en andere anti-epileptica werden onderzocht in een gepoolde analyse van plasmaconcentraties van geneesmiddelen uit alle fase 2-3 onderzoeken, in een populatie farmacokinetische analyse van placebo-gecontroleerde fase 2-3 studies. en in gerichte geneesmiddeleninteractiestudies (voor de volgende AED's: carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne en topiramaat). Het effect van de interacties op de plasmaconcentratie is samengevat in tabel (toename wordt aangeduid als "↑" en afnemend als "↓", gebied onder de plasmaconcentratie versus tijdcurve als "AUC", maximale waargenomen concentratie als C_{max})</p> <p><i>Tabel 1: Farmacokinetische interacties tussen brivaracetam en andere anti-epileptica</i></p>
--	--

Het gelijktijdig toegediende anti-epilepticum	Invloed van het anti-epilepticum op de plasmaconcentratie van brivaracetam	Invloed van brivaracetam op plasmaconcentratie van het anti-epilepticum
Carbamazepine	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Carbamazepine - Geen Carbamazepine-epoxide ↑ (zie onder) Geen dosisaanpassing vereist.
Clobazam	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Clonazepam	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Lacosamide	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Lamotrigine	Geen	Geen
Levetiracetam	Geen	Geen
Oxcarbazepine	Geen	Geen (monohydroxyderivaat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Geen
Fenytoïne	AUC 21 % ↓ Geen dosisaanpassing vereist	Geen ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	Geen gegevens beschikbaar	Geen
Topiramaat	Geen	Geen
Valproïnezuur	Geen	Geen
Zonisamide	Geen gegevens beschikbaar	Geen

^a gebaseerd op een onderzoek met de toediening van een suprathérapeutische dosis van brivaracetam 400 mg/dag

Toegestane gelijktijdige anti-epileptica zijn AED's die in onderzoeken zijn beoordeeld in combinatie met brivaracetam, die minimale interacties tussen geneesmiddelen laten zien en die niet gecontra-indiceerd zijn. In de klinische onderzoeken was er, hoewel het aantal proefpersonen beperkt is, werd er bij patiënten die tegelijkertijd levetiracetam gebruikten, geen voordeel waargenomen van de behandeling met brivaracetam versus placebo. Er werden geen bijkomende problemen met de veiligheid of de verdraagbaarheid waargenomen. Bijgevolg wordt gelijktijdig gebruik van levetiracetam niet aanbevolen, maar niet gecontra-indiceerd.

VSN (Vagus Nerve Stimulation) wordt niet meegeteld als een AED.

Brivaracetam oplossing voor injectie/infusie is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet mogelijk is.

Exclusiecriteria:

Patiënten worden niet ingeschreven in het MNP met brivaracetam IV in elk van de onderstaande situaties:

- Ernstige medische, neurologische en psychiatrische stoornissen, inclusief huidige suïcidale gedachten of gedrag, of enige andere omstandigheden die van invloed kunnen zijn op de veiligheid van de patiënt, zoals bepaald door de behandelende specialist;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere pyrrolidonderivaten of voor een van de in SmPC rubriek 6.1 vermelde

	<p>hulpstoffen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terminale nierziekte gekenmerkt door een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van 15 ml/min of minder en/of de patiënt ondergaat dialyse.. • Deelname aan een klinisch onderzoek naar een ander onderzoeksmiddel of -hulpmiddel tijdens de MNP; • Vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft. • De patiënt komt in aanmerking voor een klinische studie die in België wordt uitgevoerd voor de doelindicatie. Ten tijde van de afronding van dit programma werd geen geschikt onderzoek
Looptijd	UCB Pharma levert Briviact gratis op individuele patiëntbasis volgens de criteria die genoemd staan in dit programma voor het opzetten van het Medisch Noodprogramma tot het product in België commercieel beschikbaar is voor de geplande indicatie of totdat, naar het klinisch oordeel van de behandelende arts, de patiënt geen voordeel meer ondervindt van voortzetting van de behandeling, afhankelijk van wat zich het eerste voordoet.
Distributievooraarden	<p>De aanvragende arts zal het Patiëntgeschiktheidsformulier invullen om UCB schriftelijke rechtvaardiging te bieden voor het opnemen van de patiënt in het MNP en zal levering van het geneesmiddel aanvragen door het Geneesmiddelleveringsformulier in te vullen. Het Patiëntgeschiktheidsformulier wordt via fax ingediend bij UCB op nummer: +32 2 5597595 (fax-t-mail). De verantwoordelijke arts zal de aanvraag binnen 24 uur goedkeuren/afwijzen en de medicatie zal op dezelfde dag geleverd worden door Pharmalogistics, indien van toepassing.</p> <p>Na elke goedgekeurde aanvraag zal de behandelende arts voldoende medicatie krijgen voor de behandeling van de specifieke patiënt(en).</p> <p>Er is geen ervaring met tweemaal daags intraveneuze toediening van brivaracetam gedurende een periode langer dan 4 dagen.</p> <p>Geneesmiddelen zullen geleverd worden aan de ziekenhuisapotheek.</p>
Verantwoordelijk voor het programma	<p>France Ferrière Medical & Science Partner CNS UCB Belgium E-mail : france.ferriere@ucb.com Tel: +32 477 23 89 90 Fax : +32 2 559 90 09</p>
Verantwoordelijke arts	<p>Marc Thomson MD, UCB SA Allée de la Recherche 60 1070 Brussel E-mail; marc.thomson@ucb.com of marc.thomson@medicalsigma.com Telefoon +32 475 28 08 67 Fax : +32 2 559 90 09</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>De behandelende arts zal de hele voorraad ongebruikte BRIVIACT retourneren aan UCB of afgevaardigde, indien vereist door lokale wetgeving of zorgen voor vernietiging door de faciliteit.</p> <p>Als een kit niet gebruikt is of slechts gedeeltelijk gebruikt, zal de behandelende arts (of apotheker) alle ongebruikte medicatie heruitgeven maar alleen op naam van de patiënt aan wie die kit is toegewezen. Toewijzing van het medicijn aan een andere patiënt is verboden</p>

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De meest gerapporteerde bijwerkingen (>10%) bij behandeling met brivaracetam waren: slaperigheid (14,3%) en duizeligheid (11,0%). Ze waren meestal van lichte tot matige hevigheid. Slaperigheid en vermoeidheid (8,2%) werden met een hogere incidentie gemeld bij hogere doses. De soorten bijwerkingen gerapporteerd tijdens de eerste 7 dagen van de behandeling waren vergelijkbaar met die gemeld gedurende de totale behandelingsperiode.</p> <p>Het percentage stopzettingen vanwege bijwerkingen was 3,5%, 3,4% en 4,0% voor patiënten gerandomiseerd naar brivaracetam met de respectievelijke doses van 50 mg/dag, 100 mg/dag en 200 mg/dag en 1,7% voor patiënten gerandomiseerd naar placebo. De bijwerkingen die het vaakst resulteerden in stopzetting van behandeling met brivaracetam waren duizeligheid (0,8%) en stuiptrekkingen (0,8%).</p> <p>Bijwerkingen gerangschikt in tabelvorm In onderstaande tabel staan bijwerkingen die geïdentificeerd werden op basis van een evaluatie van de drie placebogecontroleerde onderzoeken met vaste dosis in de veiligheidsdatabank bij proefpersonen vanaf 16 jaar, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie.</p> <p>De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.</p>		
	Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen van klinische studies
	Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Influenza
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
	Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Type I overgevoeligheid
	Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, angst, slapeloosheid, prikkelbaarheid
		Soms	Suïcidale gedachten, psychotische stoornis, agressie, onrust
	Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, slaperigheid
		Vaak	Stuiptrekkingen, duizelingen
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Infecties aan de bovenste luchtwegen, hoesten
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, verstopping
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid

	<p>In het geval een bijwerking, ernstig of niet ernstig, wordt geïdentificeerd, dient de behandelende arts het te melden bij UCB Patiëntveiligheid binnen 24 uur na aanvang of erkenning van de bijwerking.</p> <p>De behandelende arts wordt ook verzocht om UCB 'Patiëntveiligheid' kopieën te geven van alle informatie betreffende de veiligheid die hij/zij kan geven aan zijn/haar lokale of nationale gezondheidsautoriteiten.</p> <p>De behandelende arts zal met UCB samenwerken door op elk gewenst moment opheldering te bieden die nodig kan zijn betreffende de veiligheidsaspecten van de gemelde gevallen.</p>
--	---