

1. NÁZOV LIEKU

Briviact 10 mg filmom obalené tablety
Briviact 25 mg filmom obalené tablety
Briviact 50 mg filmom obalené tablety
Briviact 75 mg filmom obalené tablety
Briviact 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Briviact 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg brivaracetamu.

Briviact 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg brivaracetamu.

Briviact 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg brivaracetamu.

Briviact 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg brivaracetamu.

Briviact 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg brivaracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Briviact 10 mg filmom obalené tablety

Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 88 mg laktózy.

Briviact 25 mg filmom obalené tablety

Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 94 mg laktózy.

Briviact 50 mg filmom obalené tablety

Každá 50 mg filmom obalená tableta obsahuje 189 mg laktózy.

Briviact 75 mg filmom obalené tablety

Každá 75 mg filmom obalená tableta obsahuje 283 mg laktózy.

Briviact 100 mg filmom obalené tablety

Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 377 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Briviact 10 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, okrúhle filmom obalené tablety, s priemerom 6,5 mm a s označením „u10“ na jednej strane.

Briviact 25 mg filmom obalené tablety

Šedé, oválne filmom obalené tablety s rozmermi 8,9 mm x 5,0 mm a s označením „u25“ na jednej strane.

Briviact 50 mg filmom obalené tablety

Žlté, oválne filmom obalené tablety s rozmermi 11,7 mm x 6,6 mm a s označením „u50“ na jednej strane.

Briviact 75 mg filmom obalené tablety

Modrofialové, oválne filmom obalené tablety s rozmermi 13,0 mm x 7,3 mm a s označením „u75“ na jednej strane.

Briviact 100 mg filmom obalené tablety

Zelenošedé, oválne filmom obalené tablety s rozmermi 14,5 mm x 8,1 mm a s označením „u100“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Briviact je indikovaný ako prídavná terapia pri liečbe parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa telesnej hmotnosti a dávky.

V nasledujúcej tabuľke sa uvádza prehľad odporúčaného dávkovania pre dospelých, dospelievajúcich a deti vo veku od 2 rokov. Dávka má byť podaná vo forme dvoch rovnomerne rozdelených dávok s odstupom 12 hodín.

Odporúčaná začiatková dávka	Odporúčaná udržiavacia dávka	Rozsah liečebnej dávky*
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou a dospelí		
50 mg/deň (alebo 100 mg/deň)**	100 mg/deň	50 – 200 mg/deň
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg		
1 mg/kg/deň (až 2 mg/kg/deň)**	2 mg/kg/deň	1 – 4 mg/kg/deň
Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg		
1 mg/kg/deň (až 2,5 mg/kg/deň)**	2,5 mg/kg/deň	1 – 5 mg/kg/deň

* Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky.

** Na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty.

Dospelí

Odporúčaná začiatková dávka potrebná na zníženie počtu záchvatov je buď 50 mg/deň alebo 100 mg/deň, na základe posúdenia potenciálnych nežiaducich účinkov lekárom. Na základe individuálnej odpovede a znášanlivosti pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky 50 mg/deň až 200 mg/deň.

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke 100 mg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 100 mg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 50 do 200 mg/deň.

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke až 2 mg/kg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 2 mg/kg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 1 do 4 mg/kg/deň.

Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke až 2,5 mg/kg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 2,5 mg/kg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 1 do 5 mg/kg/deň.

Zabudnutá dávka

Ak pacienti zabudnú užiť jednu alebo viac dávok, odporúča sa užiť jednu dávku ihneď, ako si spomenú a nasledujúcu dávku užiť vo zvyčajnom čase ráno alebo večer. To môže zabrániť poklesu plazmatickej koncentrácie brivaracetamu pod účinnú hladinu, a tým opätovnému prepuknutiu záchvatov.

Ukončenie liečby

Ak sa má podávanie brivaracetamu ukončiť u pacientov vo veku od 16 rokov, odporúča sa postupné znižovanie dávky o 50 mg/deň v týždennom intervale.

Ak sa má podávanie brivaracetamu ukončiť u pacientov vo veku menej ako 16 rokov, odporúča sa znižovanie dávky najviac o polovicu dávky každý týždeň, až po dosiahnutie dávky 1 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg) alebo 50 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou).

Po 1 týždni liečby dávkou 50 mg/deň sa odporúča v poslednom týždni liečby dávka 20 mg/deň.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Klinická skúsenosť u pacientov ≥ 65 rokov je obmedzená.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na nedostatok údajov, pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí sú liečení dialýzou, sa podávanie brivaracetamu neodporúča. Na základe údajov u dospelých pacientov, u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

Porucha funkcie pečene

Expozícia brivaracetamu bola zvýšená u dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene.

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúčajú nasledujúce upravené dávky podávané v 2 rozdelených dávkach s odstupom približne 12 hodín vo všetkých štádiách poruchy funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

Vek a telesná hmotnosť	Odporúčaná začiatočná dávka	Odporúčaná maximálna denná dávka
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou a dospelí	50 mg/deň	150 mg/deň
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg	1 mg/kg/deň	3 mg/kg/deň
Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg	1 mg/kg/deň	4 mg/kg/deň

Pediatrickí pacienti vo veku menej ako 2 roky

Účinnosť brivaracetamu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety brivaracetamu sa majú užívať perorálne, prehĺtať celé a zapíjať tekutinou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Pacienti, ktorí nie sú schopní prehĺtnúť tablety celé alebo pacienti, u ktorých nie je možné dosiahnuť požadovanú dávku pomocou celých tabliet, majú použiť Briviac 10 mg/ml perorálny roztok.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami (AEDs), vrátane brivaracetamu, boli pri niekoľkých indikáciách hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre brivaracetam.

U pacientov sa majú sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania a má sa zväžiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu akýchkoľvek príznakov samovražedných myšlienok a správania okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Pozri tiež časť 4.8, údaje o pediatrickej populácii.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Intolerancia laktózy

Filmom obalené tablety brivaracetamu obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

Filmom obalené tablety brivaracetamu obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcie sa uskutočnili iba u dospelých.

Farmakodynamické interakcie

Súčasná liečba s levetiracetamom

V klinických štúdiách, aj keď ich počet bol obmedzený, nebol pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebo u pacientov súbežne užívajúcich levetiracetam. Neboli pozorované žiadne ďalšie obavy ohľadne bezpečnosti a znášanlivosti (pozri časť 5.1)

Interakcie s alkoholom

V štúdií farmakokinetickej a farmakodynamickej interakcie medzi brivaracetamom v jednorazovej dávke 200 mg a etanolom v kontinuálnej infúzii 0,6 g/l u zdravých jedincov nenastala žiadna farmakokinetická interakcia, ale brivaracetam približne zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkcie, pozornosť a pamäť. Podávanie brivaracetamu s alkoholom sa neodporúča.

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku brivaracetamu

In vitro údaje naznačujú, že brivaracetam má nízky interakčný potenciál. Hlavnou metabolickou cestou brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolýza. Druhá cesta zahŕňa hydroxyláciu, ktorá je sprostredkovaná CYP2C19 (pozri časť 5.2).

Plazmatické koncentrácie brivaracetamu sa môžu zvýšiť, ak je súbežne podávaný so silnými inhibítormi CYP2C19 (ako flukonazol, fluvoxamín), ale riziko klinicky významnej interakcie sprostredkované CYP2C19 je považované za nízke. K dispozícii sú obmedzené klinické údaje, podľa ktorých súbežné podávanie kanabidiolu môže zvýšiť plazmatickú expozíciu brivaracetamu, pravdepodobne inhibíciou CYP2C19, ale klinická relevantnosť je neistá.

Rifampicín

U zdravých dobrovoľníkov súčasné podávanie silného induktora enzýmov rifampicínu (600 mg/deň po dobu 5 dní) znížilo plochu brivaracetamu pod krivkou (AUC) o 45 %. Predpisujúci lekári musia zväžiť úpravu dávky brivaracetamu u pacientov, u ktorých sa zahajuje alebo ukončuje liečba rifampicínom.

Antiepileptiká so silnou indukciou enzýmov

Plazmatické koncentrácie brivaracetamu klesajú pri súčasnom podávaní s antiepileptikami silne indukujúcimi enzýmy (karbamazepín, fenobarbital, fenytoín), nie je však potrebná žiadna úprava dávky (pozri tabuľka 1).

Iné induktory enzýmov

Očakáva sa, že iné silné induktory enzýmov (ako ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môžu tiež znížiť systémovú expozíciu brivaracetamu. Preto zahájenie alebo ukončenie liečby ľubovníkom bodkovaným sa má uskutočniť opatrne.

Účinok brivaracetamu na iné lieky

Brivaracetam podávaný v dávkach 50 mg alebo 150 mg/deň neovplyvňoval AUC midazolamu (metabolizovaný CYP3A4). Riziko klinicky relevantných CYP3A4 interakcií je považované za nízke.

Štúdie *in vitro* preukázali, že brivaracetam vykazuje malú alebo žiadnu inhibíciu izoforiem CYP450, s výnimkou CYP2C19. Brivaracetam môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných CYP2C19 (napr. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Pri skúšaní *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žiadna CYP3A4 indukcia nebola zistená *in vivo* (pozri midazolam vyššie). CYP2B6 indukcia nebola skúmaná *in vivo* a brivaracetam môže znižovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných CYP2B6 (napr. efavirenz). *In vitro* interakčné štúdie na určenie potenciálnych inhibičných účinkov na transportéry viedli k záveru, že nedochádza k žiadnym klinicky významným účinkom, s výnimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s polovičnou maximálnou inhibičnou koncentráciou 42-krát vyššou ako C_{max} pri najvyšších klinických dávkach. Brivaracetam v dávke 200 mg/deň môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov transportovaných AOT3.

Antiepileptiká

Potenciálne interakcie medzi brivaracetamom (50 mg/deň až 200 mg/deň) a inými antiepileptikami boli skúmané v súhrnnej analýze plazmatických liekových koncentrácií zo všetkých štúdií fázy 2-3 a v populačnej farmakokinetickej analýze placebo kontrolovaných klinických štúdií fázy 2-3 a vo vyhradených štúdiách liekových interakcií (pre nasledujúce antiepileptiká: karbamazepín, lamotrigín, fenytoín a topiramát). Účinok vzájomných interakcií na plazmatickú koncentráciu je zhrnutý v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako “↑” a zníženie ako “↓”, plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie versus čas ako “AUC”, maximálna pozorovaná koncentrácia ako “ C_{max} ”).

Tabuľka 1: Farmakokinetické interakcie medzi brivaracetamom a inými antiepileptikami

Súbežne podávané antiepiletikum	Vplyv antiepiletika na koncentráciu brivaracetamu v plazme	Vplyv brivaracetamu na koncentráciu antiepiletika v plazme
Karbamazepín	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	karbamazepín - žiadny epoxid karbamazepínu ↑ (pozri nižšie) nie je potrebná žiadna úprava dávky
Klobazam	žiadne údaje	žiadny
Klonazepam	žiadne údaje	žiadny
Lakosamid	žiadne údaje	žiadny
Lamotrigín	žiadny	žiadny
Levetiracetam	žiadny	žiadny
Oxkarbazepín	žiadny	žiadny (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	žiadny
Fenytoín	AUC 21 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	žiadny ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalín	žiadne údaje	žiadny
Topiramát	žiadny	žiadny
Kyselina valproová	žiadny	žiadny
Zonisamid	žiadne údaje	žiadny

^a na základe štúdie zahŕňajúcej podávanie superterapeutických dávok brivaracetamu 400 mg/deň

Karbamazepín

Brivaracetam je stredne účinný reverzibilný inhibitor epoxidovej hydrolázy vyvolávajúci zvýšenú koncentráciu karbamazepín-epoxidu, aktívneho metabolitu karbamazepínu. V kontrolovaných klinických štúdiách sa plazmatická koncentrácia karbamazepín-epoxidu zvýšila v priemere o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou pri dávkach brivaracetamu zodpovedajúcich 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň. Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká. Neprejavil sa žiadny aditívny účinok brivaracetamu a valproátu na AUC pri epoxide karbamazepínu.

Perorálne kontraceptíva

Súčasné podávanie brivaracetamu (100 mg/deň) spolu s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovplyvňovalo farmakokinetiku žiadnej látky. Keď bol brivaracetam v dávke 400 mg/deň (dvojnásobok odporúčanej maximálnej dennej dávky) súbežne podávaný s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bolo pozorované zníženie AUC estrogénu o 27 % a zníženie AUC progesterónu o 23 %, a to bez dopadu na potlačenie ovulácie. Všeobecne nenastala žiadna zmena v profiloch koncentrácií v čase u endogénnych markerov estradiolu, progesterónu, luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári by mali so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú brivaracetam (pozri Gravidita) prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu.
Ak sa žena rozhodne otehotnieť, užívanie brivaracetamu sa má dôkladne prehodnotiť.

Gravidita

Riziko spojené s epilepsiou a s antiepileptikami všeobecne

Pre všetky antiepileptiká bolo preukázané, že u potomkov liečených žien s epilepsiou je prevalencia

malformácií dvakrát až trikrát vyššia, ako je približne 3% výskyt malformácií v bežnej populácii. V liečenej populácii bol pozorovaný nárast malformácií pri polyterapii, ale rozsah, za ktorý zodpovedá liečba a/alebo základné ochorenie, nebol objasnený. Prerušenie antiepileptickej liečby môže viesť k exacerbácii ochorenia, ktoré môže poškodiť matku a plod.

Riziko spojené s brivaracetamom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití brivaracetamu u tehotných žien. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o placentárnom transfere u ľudí, ale brivaracetam rýchlo prechádza placentou u potkanov (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny teratogénny potenciál brivaracetamu (pozri časť 5.3).

Brivaracetam bol použitý v klinických štúdiách ako prídavná liečba a keď bol používaný spoločne s karbamazepínom, viedol k nárastu koncentrácie aktívneho metabolitu karbamazepín-epoxidu závislého na dávke (pozri časť 4.5). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie klinického významu tohto účinku v tehotenstve.

Z preventívnych dôvodov sa brivaracetam nemá užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je klinicky nevyhnutné (v prípade, ak prínos pre matku jednoznačne prevyšuje potenciálne riziko pre plod).

Dojčenie

U ľudí sa brivaracetam vylučuje do materského mlieka. Je potrebné sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť podávanie brivaracetamu, pričom je potrebné zhodnotiť prínos lieku pre matku. V prípade súčasného podávania brivaracetamu a karbamazepínu by sa mohlo množstvo karbamazepín-epoxidu vylučovaného do materského mlieka zvýšiť. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie klinického významu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u ľudí. U potkanov nebol pri liečbe brivaracetamom pozorovaný žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brivaracetam má zanedbateľný alebo malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť môžu niektorí pacienti pociťovať somnolenciu, závrat alebo iné príznaky súvisiace s centrálnym nervovým systémom (CNS). Pacienti majú byť poučení, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, kým sa neoboznámia s účinkami brivaracetamu na svoju schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (>10%) pri liečbe brivaracetamom boli somnolencia (14,3 %) a závrat (11,0 %). Boli miernej až strednej intenzity. Somnolencia a únava boli hlásené vo vyššej miere pri zvyšujúcej sa dávke.

Frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bola 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientov randomizovaných na užívanie brivaracetamu v príslušnej dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň, a 1,7 % u pacientov randomizovaných na užívanie placebo. Nežiaducim účinkom, ktorý viedol najčastejšie k ukončeniu liečby brivaracetamom, boli závrat (0,8 %) a kŕč (0,8 %).

Zoznam nežiaducich účinkov zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré boli identifikované na základe prehľadu bezpečnostnej databázy troch klinických štúdií s pevnou dávkou, kontrolovaných placeboom u jedincov vo veku ≥ 16 rokov, podľa tried orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v poradí podľa

klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky z klinických štúdií
Infekcie a nákazy	časté	chrípka
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	neutropénia
Poruchy imunitného systému	menej časté	hypersenzitívne reakcie typu I
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	časté	depresia, anxieta, insomnia, iritabilita
	menej časté	samovražedné myšlienky, psychotická porucha, agresivita, agitovanosť
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat, somnolencia
	časté	kŕč, vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	infekcia horných ciest dýchacích, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, vracanie, zápcha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únavu

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia bola hlásená u 0,5 % (6/1 099) pacientov s brivaracetamom a u 0 % (0/459) pacientov s placebom. Štyria z týchto jedincov mali znížený počet neutrofilov vo východiskovom stave a po zahájení liečby brivaracetamom došlo k ďalšiemu zníženiu počtu neutrofilov. Žiadny z týchto 6 prípadov neutropénie nebol závažný, nevyžadoval špecifickú liečbu, ani nevedol k ukončeniu liečby brivaracetamom a žiadny nemal pridružené infekcie.

Samovražedné myšlienky boli hlásené u 0,3 % (3/1 099) pacientov s brivaracetamom a u 0,7 % (3/459) pacientov s placebom. V krátkodobých klinických štúdiách s brivaracetamom u pacientov s epilepsiou nedošlo k žiadnemu prípadu dokonanej samovraždy a k pokusu o samovraždu, avšak obidve boli hlásené v otvorených predĺžených štúdiách (pozri časť 4.4).

V priebehu klinického vývoja boli u malého počtu pacientov s brivaracetamom (9/3022) hlásené reakcie pripomínajúce hypersenzitívne reakcie typu I.

Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti brivaracetamu pozorovaný u detí vo veku od 1 mesiaca bol v súlade s profilom bezpečnosti pozorovaným u dospelých. V otvorených, nekontrolovaných, dlhodobých štúdiách bola suicidálna ideácia hlásená u 4,7 % hodnotených pediatrických pacientov od 6 rokov (častejšia u dospievajúcich pacientov) v porovnaní s 2,4 % u dospelých pacientov a poruchy správania boli hlásené u 24,8 % pediatrických pacientov v porovnaní s 15,1 % u dospelých pacientov. Väčšina udalostí mala miernu alebo stredne závažnú intenzitu, nebola závažná a nevedla k prerušeniu skúšanej liečby. Ďalšou nežiaducou reakciou hlásenou u detí bola psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

U detí vo veku od 1 mesiaca do < 4 rokov neboli identifikované žiadne špecifické vzorce nežiaducich udalostí (AE) v porovnaní so skupinami starších pediatrických pacientov. V tejto vekovej skupine neboli pozorované žiadne dôležité údaje týkajúce sa bezpečnosti, ktoré by identifikovali zvýšenú mieru výskytu konkrétnej nežiaducej udalosti. Keďže údaje dostupné u detí mladších ako 2 roky sú obmedzené, brivaracetam nie je v tomto vekovom rozmedzí indikovaný. Sú k dispozícii obmedzené klinické údaje u novorodencov.

Starší pacienti

Zo 130 starších jedincov zahrnutých do fázy 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsiou) bolo 100 vo veku 65-74 rokov a 30 vo veku 75-84 rokov. Bezpečnostný profil u starších pacientov sa zdá byť podobný ako je bezpečnostný profil pozorovaný u mladších dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,

Kvetná ul. 11,

SK-825 08 Bratislava 26,

Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Príznaky

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s predávkovaním brivaracetamu u ľudí. U zdravých jedincov, ktorí užili jednotlivú dávku 1 400 mg brivaracetamu, bola hlásená somnolencia a závrat. Po uvedení lieku na trh boli pri predávkovaní brivaracetamom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: nevoľnosť, závrat, porucha rovnováhy, úzkosť, únava, podráždenosť, agresivita, nespavosť, depresia a samovražedné myšlienky. Vo všeobecnosti boli nežiaduce reakcie spojené s predávkovaním brivaracetamom v súlade so známymi nežiaducimi reakciami.

Liečba predávkovania

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie brivaracetamom. Liečba predávkovania zahŕňa všeobecné podporné opatrenia. Keďže sa močom vylučuje menej ako 10 % brivaracetamu, neočakáva sa, že by hemodialýza významne zvýšila klírens brivaracetamu (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX23

Mechanizmus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokú a selektívnu afinitu k 2A proteínu synaptických vezikúl (SV2A), transmembránový glykoproteín bol nájdený na presynaptickej úrovni v neurónoch a v endokrinných bunkách. Hoci presnú úlohu tohto proteínu je potrebné ešte objasniť, bolo preukázané, že moduluje exocytózu neurotransmiterov. Predpokladá sa, že väzba na SV2A predstavuje primárny mechanizmus antikonvulzívnej aktivity brivaracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť brivaracetamu v prídavnej terapii parciálnych záchvatov (partial onset seizures-POS) bola stanovená v 3 randomizovaných dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách s fixnou dávkou u jedincov vo veku 16 rokov a starších. Denná dávka brivaracetamu sa v týchto štúdiách pohybovala v rozmedzí 5 až 200 mg/deň. Všetky štúdie začínali základnou periódou trvajúcou 8 týždňov, nasledovanou 12 týždňov trvajúcou liečebnou periódou bez titrácie v zmysle zvyšovania dávky. 1 558 pacientov dostávalo liek zo štúdie, z toho 1 099 dostávalo brivaracetam. Kritériá pre zaradenie do štúdie vyžadovali, aby mali pacienti nekontrolované parciálne záchvaty napriek liečbe buď 1 alebo 2 súbežne podávanými antiepileptikami. Podmienkou bolo, aby pacienti prekonal najmenej 8 parciálnych záchvatov počas základnej periódy. Primárnymi koncovými ukazovateľmi pri štúdiu fázy 3 bolo percento zníženia frekvencie POS oproti placebo a pomer respondérov s dosiahnutou 50 % odpoveďou založenou na 50 % znížení frekvencie POS od východiskového stavu.

Najčastejšie užívanými antiepileptikami na začiatku štúdie boli karbamazepín (40,6 %), lamotrigín (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepín (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoín (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián východiskovej frekvencie záchvatov vo všetkých 3 štúdiách bol 9 záchvatov v priebehu 28 dní. Pacienti mali epilepsiu v priemere približne 23 rokov. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2. Celkovo bol brivaracetam účinný pri prídavnej terapii parciálnych záchvatov u pacientov vo veku 16 rokov a starších v dávke medzi 50 mg/deň a 200 mg/deň.

Tabuľka 2: Kľúčové výsledky účinnosti pre frekvenciu parciálnych záchvatov v priebehu 28 dní

Štúdia	Placebo	Brivaracetam *štatisticky významné (hodnota p)		
		50 mg/deň	100 mg/deň	200 mg/deň
Štúdia N01253 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Štúdia N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Štúdia N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)
Medián percentuálneho zníženia oproti východiskovému stavu				

n = randomizovaní pacienti, ktorí dostali najmenej 1 dávku liečiva v štúdiu

~ dávka nebola študovaná

* štatisticky významné

⁽¹⁾ Približne 20 % pacientov dostávalo súbežne levetiracetam

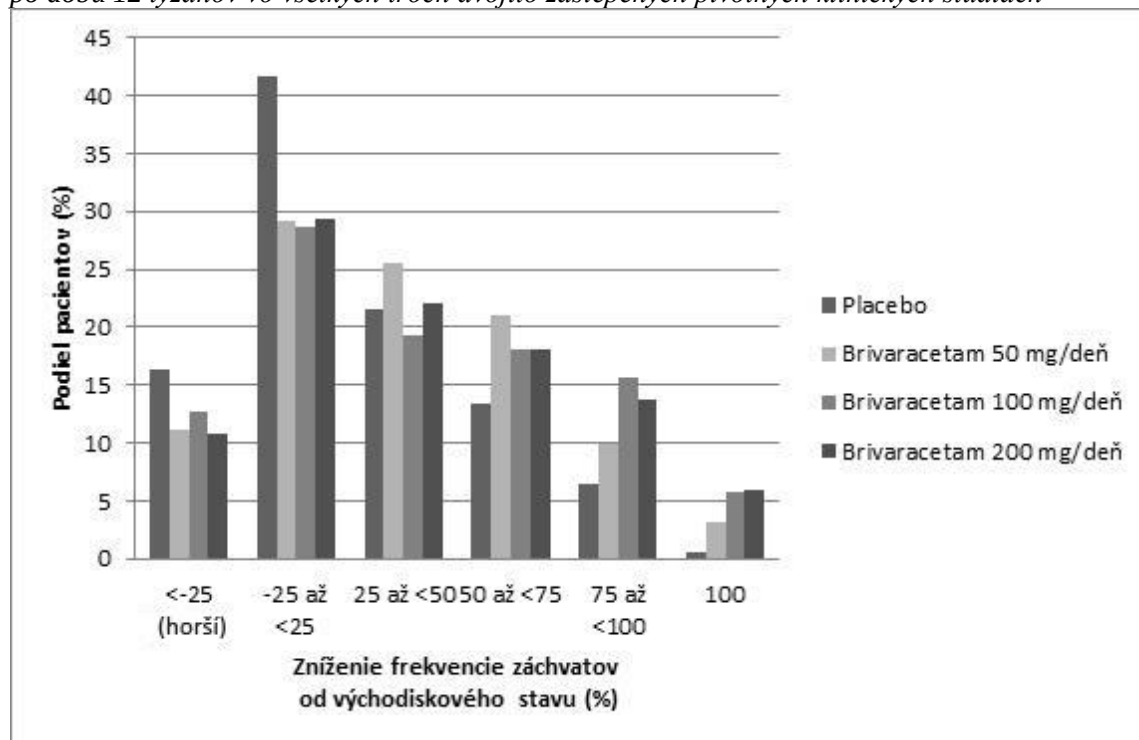
⁽²⁾ Primárny výsledok pre N01252 nedosiahol štatistickú významnosť na základe sekvenčného skúšania. Dávka 100 mg/deň bola nominálne významná.

V klinických štúdiách bolo zníženie frekvencie záchvatov vyššie oproti placebo pri dávke 100 mg/deň ako pri dávke 50 mg/deň. Na rozdiel od zvýšenia výskytu somnolencie a únavy v závislosti na dávke, mal brivaracetam pri dávke 50 mg/deň a 100 mg/deň podobný bezpečnostný profil vrátane nežiaducich účinkov so vzťahom k CNS a pri dlhodobom užívaní.

Obrázok 1 ukazuje percento pacientov (s výnimkou pacientov súbežne užívajúcich levetiracetam)

podľa kategórie zníženia frekvencie POS v priebehu 28 dní od východiskového stavu vo všetkých 3 štúdiách. Pacienti s viac ako 25 % zvýšením parciálnych záchvatov sú uvedení úplne naľavo ako „horší“. Pacienti so zlepšením percentuálneho zníženia frekvencie POS od východiskového stavu sú uvedení v 4 kategóriách napravo. Percento pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie záchvatov bolo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pre placebo, zodpovedajúce 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň.

Obrázok 1: Podiel pacientov s brivaracetamom a placebom podľa kategórie odpovedi záchvatov po dobu 12 týždňov vo všetkých troch dvojito zaslepených pivotných klinických štúdiách



V súhrnnej analýze troch pivotných klinických štúdií neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti (merané ako 50 % odpoveď respondérov) v rozmedzí dávok 50 mg/deň až 200 mg/deň, keď je brivaracetam kombinovaný s antiepileptikami vyvolávajúcimi alebo nevyvolávajúcimi indukciu enzýmov.

V klinických štúdiách dosiahlo stav bez záchvatov 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientov s brivaracetamom v dávke zodpovedajúcej 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň a to v priebehu liečebnej periódy v trvaní 12 týždňov v porovnaní s 0,5 % (2/418) pacientov s placebom. Zlepšenie mediánu percentuálneho zníženia frekvencie záchvatov od začiatku liečby za 28 dní bolo pozorované u pacientov s typom záchvatov IC (sekundárne generalizované tonicko-klonické záchvaty) vo východiskovom stave, liečených brivaracetamom (66,6 % (n=62), 61,2% (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientov s brivaracetamom v zodpovedajúcej dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň v porovnaní s placebom 33,3 % (n=115)).

Účinnosť brivaracetamu v monoterapii nebola ešte stanovená. Použitie brivaracetamu v monoterapii sa neodporúča.

Liečba levetiracetamom

V 2 randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 sa levetiracetam podával ako súbežné antiepileptikum u asi 20 % pacientov. Aj keď je počet jedincov limitovaný, nebol u pacientov, ktorí súbežne užívali levetiracetam, pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebu, ktorý by reflektoval kompetíciu vo väzbovom mieste SVA2. Neboli zistené žiadne ďalšie okolnosti týkajúce sa bezpečnosti a znášanlivosti.

V 3. štúdií vopred špecifikovaná analýza preukázala účinnosť oproti placebu pre dávky 100 mg/deň a 200 mg/deň u pacientov predtým užívajúcich levetiracetam. Nižšia účinnosť pozorovaná u týchto pacientov v porovnaní s pacientmi neužívajúcimi levetiracetam bola pravdepodobne dôsledkom užívania vyššieho počtu predchádzajúcich antiepileptík a vyššej východiskovej hodnoty frekvencie záchvatov.

Starší pacienti (65 rokov a starší)

Tri pivotné, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické štúdie zahŕňali 38 pacientov vo veku 65 až 80 rokov. Aj keď sú údaje obmedzené, účinnosť bola porovnateľná s účinnosťou u mladších jedincov.

Otvorené predĺžené štúdie

Vo všetkých štúdiách bolo zaradených do dlhodobých, otvorených, predĺžených štúdií 81,7 % pacientov, ktorí dokončili randomizované štúdie. Od vstupu do randomizovaných štúdií bolo 5,3 % jedincov s brivaracetamom po dobu 6 mesiacov (n=1500) bez záchvatov v porovnaní s 4,6 % a 3,7 % u jedincov exponovaných po dobu 12 mesiacov (n=1188) a 24 mesiacov (n=847). Nakoľko však vysoké percento jedincov (26 %) prerušilo liečbu v otvorených štúdiách z dôvodu nedostatočnej účinnosti, mohlo dôjsť ku skresleniu, nakoľko jedinci, ktorí zostali v štúdií, reagovali lepšie ako tí, ktorí ju predčasne ukončili.

U pacientov, ktorí boli sledovaní v otvorených predĺžených štúdiách po dobu až 8 rokov, bol bezpečnostný profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebom kontrolovaných štúdiách.

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov majú parciálne záchvaty podobnú patofyziológiu ako u dospievajúcich a dospelých pacientov. Podľa skúseností s liekmi na liečbu epilepsie výsledky štúdií účinnosti vykonávaných u dospelých pacientov možno extrapolovať u detí smerom nadol až do veku 2 rokov za predpokladu, že sa stanovia adaptácie pediatrických dávok a preukáže sa bezpečnosť (pozri časti 5.2 a 4.8). Dávky u pacientov vo veku od 2 rokov boli definované adaptáciami dávok podľa telesnej hmotnosti, ktoré boli stanovené tak, aby sa dosiahli podobné plazmatické koncentrácie, ako sú pozorované u dospelých pacientov užívajúcich účinné dávky (časť 5.2).

Do dlhodobej, nekontrolovanej, otvorenej štúdie bezpečnosti boli zaradené deti (vo veku od 1 mesiaca do menej ako 16 rokov), ktoré pokračovali v liečbe po dokončení štúdie FK (pozri časť 5.2), deti, ktoré pokračovali v liečbe po dokončení štúdie bezpečnosti pri i.v. (intravenóznom) podávaní, a deti priamo zaradené do štúdie bezpečnosti. Deti, ktoré boli priamo zaradené, užívali začiatočnú dávku brivaracetamu 1 mg/kg/deň a podľa odpovede a znášanlivosti sa dávka zvýšila až na 5 mg/kg/deň zdvojnásobením dávky v týždenných intervaloch. Žiadne dieťa neužívalo dávku vyššiu ako 200 mg/deň. U detí s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou bola začiatočná dávka brivaracetamu 50 mg/deň a podľa odpovede a znášanlivosti sa dávka zvyšovala po 50 mg/deň týždenne maximálne na 200 mg/deň.

Zo súhrnných údajov z otvorených štúdií zameraných na bezpečnosť a FK v adjuvantnej liečbe 186 detí s POS vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov užívalo brivaracetam, pričom 149 bolo liečených po dobu ≥ 3 mesiacov, 138 z nich bolo liečených po dobu ≥ 6 mesiacov, 123 po dobu ≥ 12 mesiacov, 107 po dobu ≥ 24 mesiacov a 90 z nich bolo liečených po dobu ≥ 36 mesiacov.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s brivaracetamom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s epilepsiou s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití u pediatrickej populácie pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam filmom obalené tablety, perorálny roztok a roztok na intravenóznú injekciu vykazujú identickú AUC, zatiaľ čo maximálna plazmatická koncentrácia je mierne vyššia po intravenóznom podaní. Brivaracetam vykazuje lineárnu a na čase nezávislú farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou a ďalej úplnú absorpciu, nízku väzbu na proteíny, renálnu exkréciu po rozsiahlej biotransformácii a farmakologicky inaktívne metabolity.

Absorpcia

Brivaracetam sa rýchlo a úplne absorbuje po perorálnom podaní a absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Medián $t_{\max}$ pre tablety užité bez jedla je 1 hodina (rozsah $t_{\max}$ je 0,25 až 3 hod.).

Súčasný podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku spomalilo rýchlosť absorpcie (medián $t_{\max}$ 3 h) a znížilo maximálnu plazmatickú koncentráciu (37 % pokles) brivaracetamu, pričom rozsah absorpcie zostal nezmenený.

Distribúcia

Brivaracetam sa slabo viaže (≤ 20 %) na plazmatické proteíny. Distribučný objem je 0,5 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému množstvu telesnej vody.

Bunkové membrány sú pre brivaracetam vysoko permeabilné z dôvodu jeho lipofilie (log P).

Biotransformácia

Brivaracetam je primárne metabolizovaný hydrolyzou svojej amidovej časti za vzniku zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny (približne 60 % eliminácie) a sekundárne hydroxyláciou propylového vedľajšieho reťazca (približne 30 % eliminácie). Hydrolyza amidovej časti, ktorá vedie k vzniku metabolitu povahy karboxylovej kyseliny (34 % dávky v moči) je podporovaná pečňovou a mimopečňovou amidázou. *In vitro* je hydroxylácia brivaracetamu sprostredkovaná v prvom rade CYP2C19. Obidva metabolity sú ďalej metabolizované za vzniku bežnej hydroxylovanej kyseliny, ktorá vzniká prevažne hydroxyláciou postranného propylového reťazca metabolitu kyseliny karboxylovej (hlavne prostredníctvom CYP2C9). *In vivo* u ľudí s neúčinnou mutáciou CYP2C19, sa tvorba hydroxymetabolitu znižuje 10x, zatiaľ čo samotný brivaracetam sa zvyšuje o 22 % alebo 42 % u jedincov s jednou alebo s obidvoma mutovanými alelami. Tri metabolity nie sú farmakologicky aktívne.

Eliminácia

Brivaracetam je primárne eliminovaný metabolizáciou a vylučovaním močom. Viac ako 95 % dávky, vrátane metabolitov, sa vylučuje močom v priebehu 72 hodín po užití. Menej ako 1 % dávky sa vylučuje stolicou a menej ako 10 % brivaracetamu sa vylučuje bez zmeny močom. Terminálny plazmatický polčas ($t_{1/2}$) je približne 9 hodín. Celkový plazmatický klírens bol u pacientov odhadnutý na 3,6 l/hod.

Linearita

Farmakokinetika je úmerná dávke od 10 mg do najmenej 600 mg.

Interakcie s liekmi

Brivaracetam je eliminovaný viacerými cestami, vrátane vylučovania obličkami, na CYP nezávislou hydrolyzou a CYP sprostredkovanou oxidáciou. *In vitro*, brivaracetam nie je substrátom ľudského P-glykoproteínu (P-gp), proteínom rezistentným na viacpočetné lieky (MRP – multidrug resistance proteins) 1 a 2 a pravdepodobne ani organickým transportérom aniónu polypeptidu 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3. Testy *in vitro* ukázali, že metabolizmus brivaracetamu by nemal byť významne ovplyvnený CYP inhibítormi (napr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4).

In vitro, brivaracetam nebol inhibítorom CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani transportérom P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro*, brivaracetam neindukoval CYP1A2.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

V štúdiu u starších pacientov (vo veku 65 až 79 rokov; s klírensom kreatinínu 53 až 98 ml/min/1,73 m²), ktorí užívali brivaracetam v dávke 400 mg/deň s podávaním 2x denne, bol plazmatický polčas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny vo veku 65 až 75 rokov a 9,3 hodiny u skupiny > 75 rokov. Plazmatický klírens rovnovážneho stavu brivaracetamu bol podobný (0,76 ml/min/kg) ako u mladých zdravých mužov (0,83 ml/min/kg) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Štúdia u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m² bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu bola stredne zvýšená (+21 %) voči zdravým jedincom, zatiaľ čo AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny boli zvýšené 3x, 4x, a 21x (v uvedenom poradí). Renálny klírens týchto neaktívnych metabolitov bol znížený 10x. Metabolit hydroxykyseliny v predklinických štúdiách nevyvolal žiadne obavy zo strany bezpečnosti. Brivaracetam nebol študovaný u pacientov liečených hemodialýzou (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia u jedincov s cirhózou pečene (Child-Pugh triedy A, B, a C) preukázala podobné zvýšenie pri expozícii brivaracetamu bez ohľadu na závažnosť ochorenia (50 %, 57 % a 59 %) v pomere k zodpovedajúcim zdravým jedincom (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

Bol odhadnutý 40 % pokles plazmatickej koncentrácie rovnovážneho stavu v rozsahu telesnej hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však nie je považované za klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike brivaracetamu.

Pohlavie

Nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike brivaracetamu medzi pohlaviami.

Rasa

Farmakokinetika brivaracetamu nebola významne ovplyvnená rasou (kaukazská, ázijská) pri farmakokinetickom populačnom modelovaní u pacientov s epilepsiou. Počet pacientov s iným etnickým pôvodom bol obmedzený.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

EC₅₀ (plazmatická koncentrácia brivaracetamu zodpovedajúca 50 % maximálneho účinku) bola odhadnutá na 0,57 mg/l. Táto plazmatická koncentrácia je mierne nad mediánom expozície po podávaní brivaracetamu v dávkach 50 mg/deň. Ďalšie zníženie frekvencie záchvatov sa dostavuje pri zvýšení dávky na 100 mg/deň a dosahuje stabilizovaný stav pri dávke 200 mg/deň.

Pediatrická populácia

Vo farmakokinetickej štúdiu s 3-týždňovým hodnotiacim obdobím a s týždennou fixnou 3-stupňovou titráciou smerom nahor s použitím perorálneho roztoku brivaracetamu bolo hodnotených 99 jedincov vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov. Brivaracetam bol podávaný v týždenných zvýšených dávkach približne 1 mg/kg/deň, 2 mg/kg/deň a 4 mg/kg/deň. Všetky dávky sa upravili podľa telesnej hmotnosti a neprekročili maximum 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň. Na konci hodnotiaceho obdobia jedinci mohli splňať podmienky pre vstup do štúdie s dlhodobým ďalším sledovaním pokračujúc vo svojej naposledy užíwanej dávke (pozri časť 4.8). Preukázalo sa, že plazmatické koncentrácie sú úmerné dávke vo všetkých vekových skupinách. Farmakokinetické populačné modelovanie sa vykonalo na základe malého množstva údajov o plazmatickej koncentrácii, ktoré boli zhromaždené v rámci 3-týždňovej štúdie FK a prebiehajúcej štúdie s dlhodobým ďalším sledovaním. Do analýzy bolo zahrnutých 232 pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 2 mesiacov do 17 rokov. Táto analýza ukázala, že dávky 5,0 mg/kg (telesná hmotnosť 10 – 20 kg) a 4,0 mg/kg/deň (telesná hmotnosť 20 – 50 kg) vedú k rovnakej priemernej plazmatickej koncentrácii rovnovážneho stavu ako u dospelých užívajúcich 200 mg/deň. Odhadovaný plazmatický klírens bol 0,96 l/h, 1,61 l/h; 2,18 l/h

a 3,19 l/h u detí s telesnou hmotnosťou 10 kg, 20 kg, 30 kg a 50 kg v uvedenom poradí. Pre porovnanie, plazmatický klírens bol odhadnutý na 3,58 l/h u dospelých pacientov (s telesnou hmotnosťou 70 kg).

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u novorodencov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti mali prevládajúce účinky súvislosť s CNS (najmä prechodná depresia CNS a zníženie spontánnej pohybovej aktivity) a boli pozorované pri násobkoch (vyšších než 50x) farmakologicky účinnej dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Brivaracetam neovplyvnil učenie a funkciu pamäte.

Nálezy, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u psov pri expozícii podobnej ako pri klinickej plazmatickej AUC, boli hepatotoxické účinky (hlavne porfýria). Toxikologické údaje zhromaždené o brivaracetame a o štrukturálne príbuzných látkach ale ukazujú, že sa pečenné zmeny u psov vyvinuli prostredníctvom mechanizmov nerelevantných pre ľudí. Žiadne nežiaduce zmeny na pečeni neboli pozorované u potkanov a opíc po dlhodobom podávaní brivaracetamu s expozíciou zreteľne prevyšujúcu AUC expozíciu 5 až 42x. CNS príznaky u opíc (vyčerpanosť, strata rovnováhy, nemotorné pohyby) sa vyskytli pri 64-násobkoch klinickej C_{max} . Tieto účinky boli menej zjavné v priebehu času.

Štúdie genotoxicity nepreukázali žiadnu mutagénnu alebo klastogénnu aktivitu. Štúdie kancerogenity u potkanov nepreukázali žiadny onkogénny potenciál, zatiaľ čo zvýšený výskyt hepatocelulárnych nádorov u samcov myší je považovaný za dôsledok známeho negenotoxického fenoménu, známeho u hlodavcov, ktorého mechanizmus účinku sa vzťahuje k indukcii pečenných enzýmov, podobnej ako po fenobarbitále.

Brivaracetam neovplyvnil fertilitu samíc ani samcov, nepreukázal sa žiadny teratogénny potenciál u potkanov alebo králikov. Embryotoxicita bola pozorovaná u králikov pri dávke brivaracetamu toxickej pre matky s expozíciou 8x vyššou než klinická AUC expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke. U potkanov bolo preukázané, že brivaracetam ľahko prestupuje placentou a je vylučovaný do materského mlieka u laktujúcich samíc potkanov v koncentráciách podobných plazmatickým koncentráciám u matiek.

Brivaracetam u potkanov nepreukázal žiadny potenciál na závislosť.

Štúdie u nedospelých zvierat

U nedospelých potkanov expozičné hladiny 6-násobnej až 15-násobnej klinickej AUC expozície brivaracetamu pri maximálnej odporúčanej dávke vyvolávali vývojové nežiaduce účinky (napr. mortalitu, klinické príznaky, zníženie telesnej hmotnosti a nižšiu hmotnosť mozgu). Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na funkciu CNS, žiadne neuropatologické a histopatologické vyšetrenia mozgu. U nedospelých psov boli brivaracetamom indukované zmeny pri dávke 100 mg/kg/deň spojené s 6-násobným zvýšením hladín AUC, podobným zmenám pozorovaným u dospelých zvierat. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky v štandardných ukazovateľoch vývoja alebo maturácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy

monohydrát laktózy

betadex

bezvodá laktóza

stearan horečnatý.

Filmotvorná vrstva

Briviact 10 mg filmom obalené tablety

poly(vinylalkohol)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (3350)
mastenec.

Briviact 25 mg filmom obalené tablety

poly(vinylalkohol)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (3350)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Briviact 50 mg filmom obalené tablety

poly(vinylalkohol)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (3350)
mastenec
žltý oxid železitý(E172)
červený oxid železitý(E172)

Briviact 75 mg filmom obalené tablety

poly(vinylalkohol)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (3350)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Briviact 100 mg filmom obalené tablety

poly(vinylalkohol)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (3350)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Briviact 10 mg filmom obalené tablety

- Balenie obsahujúce 14, 56 filmom obalených tabliet a multibalenie obsahujúce 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet v PVC/PCTFE/Al blistroch
- Balenie 14 x 1 a 100 x 1 filmom obalené tablety v PVC/PCTFE/Al blistroch

Briviact 25 mg filmom obalené tablety

- Balenie obsahujúce 14, 56 filmom obalených tabliet a multibalenie obsahujúce 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet v PVC/PCTFE/Al blistroch
- Balenie 14 x 1 a 100 x 1 filmom obalené tablety v PVC/PCTFE/Al blistroch

Briviact 50 mg filmom obalené tablety

- Balenie obsahujúce 14, 56 filmom obalených tabliet a multibalenie obsahujúce 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet v PVC/PCTFE/Al blistroch
- Balenie 14 x 1 a 100 x 1 filmom obalené tablety v PVC/PCTFE/Al blistroch

Briviact 75 mg filmom obalené tablety

- Balenie obsahujúce 14, 56 filmom obalených tabliet a multibalenie obsahujúce 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet v PVC/PCTFE/Al blistroch
- Balenie 14 x 1 a 100 x 1 filmom obalené tablety v PVC/PCTFE/Al blistroch

Briviact 100 mg filmom obalené tablety

- Balenie obsahujúce 14, 56 filmom obalených tabliet a multibalenie obsahujúce 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet v PVC/PCTFE/Al blistroch
- Balenie 14 x 1 a 100 x 1 filmom obalené tablety v PVC/PCTFE/Al blistroch

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1073/001
EU/1/15/1073/002
EU/1/15/1073/003
EU/1/15/1073/004
EU/1/15/1073/005
EU/1/15/1073/006
EU/1/15/1073/007
EU/1/15/1073/008
EU/1/15/1073/009
EU/1/15/1073/010

EU/1/15/1073/011
EU/1/15/1073/012
EU/1/15/1073/013
EU/1/15/1073/014
EU/1/15/1073/015
EU/1/15/1073/016
EU/1/15/1073/017
EU/1/15/1073/018
EU/1/15/1073/019
EU/1/15/1073/020
EU/1/15/1073/023
EU/1/15/1073/024
EU/1/15/1073/025
EU/1/15/1073/026
EU/1/15/1073/027

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. január 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. október 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/02/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Briviact 10 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 10 mg brivaracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 168 mg sorbitolu (E420), 1 mg metylparabénu (E218), a maximálne 5,5 mg propylénglykolu (E1520).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Mierne viskózna, číra, bezfarebná až nažltlá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Briviact je indikovaný ako prídavná terapia pri liečbe parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa telesnej hmotnosti a dávky. Rodičovi alebo ošetrojúcej osobe sa odporúča podávať perorálny roztok Briviact pomocou odmerného zariadenia (10 ml alebo 5 ml striekačka na perorálne podanie) dodaného v balení.

V nasledujúcej tabuľke sa uvádza prehľad odporúčaného dávkovania pre dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov. Dávka má byť podaná vo forme dvoch rovnomerne rozdelených dávok s odstupom 12 hodín.

Odporúčaná začiatková dávka	Odporúčaná udržiavacia dávka	Rozsah liečebnej dávky*
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou a dospelí		
50 mg/deň (alebo 100 mg/deň)**	100 mg/deň	50 – 200 mg/deň
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg		
1 mg/kg/deň (až 2 mg/kg/deň)**	2 mg/kg/deň	1 – 4 mg/kg/deň
Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg		
1 mg/kg/deň (až 2,5 mg/kg/deň)**	2,5 mg/kg/deň	1 – 5 mg/kg/deň

* Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky.

** Na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty.

Dospelí

Odporúčaná začiatková dávka potrebná na zníženie počtu záchvatov je buď 50 mg/deň alebo 100 mg/deň, na základe posúdenia potenciálnych nežiaducich účinkov lekárom. Na základe individuálnej odpovede a znášanlivosti pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky 50 mg/deň až 200 mg/deň.

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke 100 mg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 100 mg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 50 do 200 mg/deň.

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke až 2 mg/kg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 2 mg/kg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 1 do 4 mg/kg/deň.

Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke až 2,5 mg/kg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 2,5 mg/kg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 1 do 5 mg/kg/deň.

Dávka na jedno podanie má byť pacientovi vypočítaná pomocou tohto vzorca:

$$\text{Objem v jednom podaní (ml)} = [\text{hmotnosť (kg)} \times \text{denná dávka (mg/kg/deň)}] \times 0,05$$

Perorálny roztok Briviact sa dodáva spolu s:

- 5 ml striekačkou (s modrými dielikmi) s odstupňovaním po 0,1 ml (každý 0,1 ml dielik zodpovedá 1 mg brivaracetamu). Znázornené sú ďalšie odstupňovania pri 0,25 ml a 0,75 ml počnúc 0,25 ml až po 5 ml.
- 10 ml striekačkou (s čiernymi dielikmi) s odstupňovaním po 0,25 ml (každý 0,25 ml dielik zodpovedá 2,5 mg brivaracetamu).

Lekár je povinný poskytnúť pacientovi pokyny o tom, ktorú striekačku má používať.

Ak je vypočítaná dávka na jeden príjem 5 mg (0,5 ml) alebo viac a až 50 mg (5 ml), je potrebné používať menšiu 5 ml striekačku na perorálne podanie.

Ak je vypočítaná dávka na jeden príjem viac ako 50 mg (5 ml), je potrebné používať väčšiu 10 ml striekačku na perorálne podanie.

Vypočítanú dávku je potrebné zaokrúhliť na najbližší dielik odstupňovania. Ak je vypočítaná dávka presne v strede medzi dvoma dielikmi odstupňovania, je potrebné podať dávku zodpovedajúcu vyššiemu dielikmu odstupňovania.

V nižšie uvedenej tabuľke sa uvádzajú príklady objemov perorálneho roztoku na jedno podanie podľa predpísanej dávky a telesnej hmotnosti. Presný objem perorálneho roztoku sa má vypočítať podľa presnej telesnej hmotnosti dieťaťa.

Upozorňujeme, že objem dávky je limitovaný dielikmi uvedenými na konkrétnej striekačke.

Napríklad, ak pacient potrebuje užiť dávku 2,15 ml, objem podanej dávky je potrebné zaokrúhliť smerom nahor na 2,2 ml, keďže pomocou 5 ml striekačky je možné podať 2,1 ml alebo 2,2 ml dávku.

Podobne, dávku s objemom 1,13 ml je potrebné zaokrúhliť smerom nadol na objem 1,1 ml.

Objemy perorálneho roztoku, ktoré majú byť užité pri jednom podaní pre dospievajúcich a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou a dospelých				
Predpísaná dávka	Pri dávke 50 mg/deň 25 mg/príjem	Pri dávke 100 mg/deň 50 mg/príjem	Pri dávke 150 mg/deň 75 mg/príjem	Pri dávke 200 mg/deň 100 mg/príjem
Odporúčaná striekačka	5 ml		10 ml	
Telesná hmotnosť	Podaný objem		Podaný objem	
50 kg alebo viac	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

Objemy perorálneho roztoku, ktoré majú byť užité pri jednom podaní deťmi s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg				
Predpísaná dávka	Pri dávke 1 mg/kg/deň 0,05 ml/kg/príjem (zodpovedá 0,5 mg/kg/príjem)	Pri dávke 2 mg/kg/deň 0,1 ml/kg/príjem (zodpovedá 1 mg/kg/príjem)	Pri dávke 3 mg/kg/deň 0,15 ml/kg/príjem (zodpovedá 1,5 mg/kg/príjem)	Pri dávke 4 mg/kg/deň 0,2 ml/kg/príjem (zodpovedá 2 mg/kg/príjem)
Odporúčaná striekačka	5 ml		5 ml alebo 10 ml*	
Telesná hmotnosť	Podaný objem		Podaný objem	
20 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)
25 kg	1,25 ml (12,5 mg)	2,5 ml (25 mg)	3,75 ml (37,5 mg)	5 ml (50 mg)
30 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml* (60 mg)
35 kg	1,75 ml (17,5 mg)	3,5 ml (35 mg)	5,25 ml* (52,5 mg)	7 ml* (70 mg)
40 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml* (60 mg)	8 ml* (80 mg)
45 kg	2,25 ml (22,5 mg)	4,5 ml (45 mg)	6,75 ml* (67,5 mg)	9 ml* (90 mg)
* Pri objemoch nad 5 ml a do 10 ml pacient dostane pokyny, aby používal 10 ml striekačku na perorálne podanie				

Objemy perorálneho roztoku, ktoré majú byť použité pri jednom podaní deťmi s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg					
Predpísaná dávka	Pri dávke 1 mg/kg/deň 0,05 ml/kg/príjem (zodpovedá 0,5 mg/kg/príjem)	Pri dávke 2,5 mg/kg/deň 0,125 ml/kg/príjem (zodpovedá 1,25 mg/kg/príjem)	Pri dávke 3 mg/kg/deň 0,15 ml/kg/príjem (zodpovedá 1,5 mg/kg/príjem)	Pri dávke 4 mg/kg/deň 0,2 ml/kg/príjem (zodpovedá 2 mg/kg/príjem)	Pri dávke 5 mg/kg/deň 0,25 ml/kg/príjem (zodpovedá 2,5 mg/kg/príjem)
Odporúčaná striekačka: 5 ml					
Telesná hmotnosť	Podaný objem				
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1,25 ml (12,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)	2,5 ml (25 mg)
12 kg	0,6 ml (6 mg)	1,5 ml (15 mg)	1,8 ml (18 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,0 ml (30 mg)
14 kg	0,7 ml (7 mg)	1,75 ml (17,5 mg)	2,1 ml (21 mg)	2,8 ml (28 mg)	3,5 ml (35 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,9 ml (19,0 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)	3,75 ml (37,5 mg)

Zabudnutá dávka

Ak pacienti zabudnú užiť jednu alebo viac dávok, odporúča sa užiť jednu dávku ihneď, ako si spomenú

a nasledujúcu dávku užiť vo zvyčajnom čase ráno alebo večer. To môže zabrániť poklesu plazmatickej koncentrácie brivaracetamu pod účinnú hladinu, a tým opätovnému prepuknutiu záchvatov.

Ukončenie liečby

Ak sa má podávanie brivaracetamu ukončiť u pacientov vo veku od 16 rokov, odporúča sa postupné znižovanie dávky o 50 mg/deň v týždennom intervale.

Ak sa má podávanie brivaracetamu ukončiť u pacientov vo veku menej ako 16 rokov, odporúča sa znižovanie dávky najviac o polovicu dávky každý týždeň, až po dosiahnutie dávky 1 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg) alebo 50 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou).

Po 1 týždni liečby dávkou 50 mg/deň sa odporúča v poslednom týždni liečby dávka 20 mg/deň.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Klinická skúsenosť u pacientov ≥ 65 rokov je obmedzená.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na nedostatok údajov, pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí sú liečení dialýzou, sa podávanie brivaracetamu neodporúča.

Na základe údajov u dospelých pacientov, u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

Porucha funkcie pečene

Expozícia brivaracetamu bola zvýšená u dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúčajú nasledujúce upravené dávky podávané v 2 rozdelených dávkach s odstupom približne 12 hodín vo všetkých štádiách poruchy funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

Vek a telesná hmotnosť	Odporúčaná začiatková dávka	Odporúčaná maximálna denná dávka
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou a dospelí	50 mg/deň	150 mg/deň
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg	1 mg/kg/deň	3 mg/kg/deň
Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg	1 mg/kg/deň	4 mg/kg/deň

Pediatrickí pacienti vo veku menej ako 2 roky

Účinnosť brivaracetamu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálny roztok brivaracetamu sa môže krátko pred užitím riediť vodou alebo džúsom a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Perorálny roztok brivaracetamu sa môže podávať nazogastrickou alebo gastrostomickou sondou.

Perorálny roztok Briviat sa dodáva s 5 ml a s 10 ml striekačkou na perorálne podanie s adaptérom.

Pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami (AEDs), vrátane brivaracetamu, boli pri niekoľkých indikáciách hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre brivaracetam.

U pacientov sa majú sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu akýchkoľvek príznakov samovražedných myšlienok a správania okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Pozri tiež časť 4.8, údaje o pediatickej populácii.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Obsah sodíka

Perorálny roztok brivaracetamu obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každom mililitri, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Intolerancia fruktózy

Tento liek obsahuje 168 mg sorbitolu (E420) v každom ml. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užívať tento liek.

Pomocné látky, ktoré môžu spôsobiť intoleranciu

Perorálny roztok obsahuje metylparabén (E218), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie (možno oneskorené).

Perorálny roztok brivaracetamu obsahuje propylénglykol (E1520).

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcie sa uskutočnili iba u dospelých.

Farmakodynamické interakcie

Súčasná liečba s levetiracetamom

V klinických štúdiách, aj keď ich počet bol obmedzený, nebol pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebo u pacientov súbežne užívajúcich levetiracetam. Neboli pozorované žiadne ďalšie obavy ohľadne bezpečnosti a znášanlivosti (pozri časť 5.1).

Interakcie s alkoholom

V štúdií farmakokinetickej a farmakodynamickej interakcie medzi brivaracetamom v jednorazovej dávke 200 mg a etanolom v kontinuálnej infúzii 0,6 g/l u zdravých jedincov nenastala žiadna farmakokinetická interakcia ale brivaracetam približne zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkcie, pozornosť a pamäť. Podávanie brivaracetamu s alkoholom sa neodporúča.

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku brivaracetamu

In vitro údaje naznačujú, že brivaracetam má nízky interakčný potenciál. Hlavnou metabolickou cestou brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolýza. Druhá cesta zahŕňa hydroxyláciu, ktorá je sprostredkovaná CYP2C19 (pozri časť 5.2).

Plazmatické koncentrácie brivaracetamu sa môžu zvýšiť, ak je súbežne podávaný so silnými inhibítormi CYP2C19 (ako flukonazol, fluvoxamín), ale riziko klinicky významnej interakcie sprostredkované CYP2C19 je považované za nízke. K dispozícii sú obmedzené klinické údaje, podľa ktorých súbežné podávanie kanabidiolu môže zvýšiť plazmatickú expozíciu brivaracetamu, pravdepodobne inhibíciou CYP2C19, ale klinická relevantnosť je neistá.

Rifampicín

U zdravých dobrovoľníkov súčasné podávanie silného induktora enzýmov rifampicínu (600 mg/deň po dobu 5 dní) znížilo plochu brivaracetamu pod krivkou (AUC) o 45 %. Predpisujúci lekári musia zvážiť úpravu dávky brivaracetamu u pacientov, u ktorých sa zahajuje alebo ukončuje liečba rifampicínom.

Antiepileptiká so silnou indukciou enzýmov

Plazmatické koncentrácie brivaracetamu klesajú pri súčasnom podávaní s antiepileptikami silne indukujúcimi enzýmy (karbamazepín, fenobarbital, fenytoín), nie je však potrebná žiadna úprava dávky (pozri tabuľka 1).

Iné induktory enzýmov

Očakáva sa, že iné silné induktory enzýmov (ako ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)), môžu tiež znížiť systémovú expozíciu brivaracetamu. Preto zahájenie alebo ukončenie liečby ľubovníkom bodkovaným sa má uskutočniť opatrne.

Účinok brivaracetamu na iné lieky

Brivaracetam podávaný v dávkach 50 mg alebo 150 mg/deň neovplyvňoval AUC midazolamu (metabolizovaný CYP3A4). Riziko klinicky relevantných CYP3A4 interakcií je považované za nízke.

Štúdie *in vitro* preukázali, že brivaracetam vykazuje malú alebo žiadnu inhibíciu izoforiem CYP450, s výnimkou CYP2C19. Brivaracetam môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných CYP2C19 (napr. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Pri skúšaní *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žiadna CYP3A4 indukcia nebola zistená *in vivo* (pozri midazolam vyššie). CYP2B6 indukcia nebola skúmaná *in vivo* a brivaracetam môže znižovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných CYP2B6 (napr. efavirenz). *In vitro* interakčné štúdie na určenie potenciálnych inhibičných účinkov na transportéry viedli k záveru, že nedochádza k žiadnym klinicky významným účinkom, s výnimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s polovičnou maximálnou inhibičnou koncentráciou 42-krát vyššou ako C_{max} pri najvyšších klinických dávkach. Brivaracetam v dávke 200 mg/deň môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov transportovaných AOT3.

Antiepileptiká

Potenciálne interakcie medzi brivaracetamom (50 mg/deň až 200 mg/deň) a inými antiepileptikami boli skúmané v súhrnnej analýze plazmatických liekových koncentrácií zo všetkých štúdií fázy 2-3 a v populačnej farmakokinetickej analýze placebo kontrolovaných klinických štúdií fázy 2-3 a vo vyhradených štúdiách liekových interakcií (pre nasledujúce antiepileptiká: karbamazepín, lamotrigín, fenytoín a topiramát). Účinok vzájomných interakcií na plazmatickú koncentráciu je zhrnutý v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako “↑” a zníženie ako “↓”, plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie versus čas ako “AUC”, maximálna pozorovaná koncentrácia ako “ C_{max} ”).

Tabuľka 1: Farmakokinetické interakcie medzi brivaracetamom a inými antiepileptikami

Súbežne podávané antiepileptikum	Vplyv antiepiletika na koncentráciu brivaracetamu v plazme	Vplyv brivaracetamu na koncentráciu antiepiletika v plazme
Karbamazepín	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	karbamazepín - žiadny epoxid karbamazepínu ↑ (pozri nižšie) nie je potrebná žiadna úprava dávky
Klobazam	žiadne údaje	žiadny
Klonazepam	žiadne údaje	žiadny
Lacosamid	žiadne údaje	žiadny
Lamotrigín	žiadny	žiadny
Levetiracetam	žiadny	žiadny
Oxkarbazepín	žiadny	žiadny (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	žiadny
Fenytoín	AUC 21 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	žiadny ^a AUC 20 % ↑ ^a C_{max} 20 % ↑
Pregabalín	žiadne údaje	žiadny
Topiramát	žiadny	žiadny
Kyselina valproová	žiadny	žiadny
Zonisamid	žiadne údaje	žiadny

^a na základe štúdie zahŕňajúcej podávanie superterapeutických dávok brivaracetamu 400 mg/deň

Karbamazepín

Brivaracetam je stredne účinný reverzibilný inhibitor epoxidovej hydrolázy vyvolávajúci zvýšenú koncentráciu karbamazepín-epoxidu, aktívneho metabolitu karbamazepínu. V kontrolovaných klinických štúdiách sa plazmatická koncentrácia karbamazepín-epoxidu zvýšila v priemere o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou pri dávkach brivaracetamu zodpovedajúcich 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň. Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká. Neprejavil sa žiadny aditívny účinok brivaracetamu a valproátu na AUC pri epoxide karbamazepínu.

Perorálne kontraceptíva

Súčasné podávanie brivaracetamu (100 mg/deň) spolu s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovplyvňovalo farmakokinetiku žiadnej látky. Keď bol brivaracetam v dávke 400 mg/deň (dvojnásobok odporúčanej maximálnej dennej dávky) súbežne podávaný s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bolo pozorované zníženie AUC estrogénu o 27 % a zníženie AUC progesterínu o 23 %, a to bez dopadu na potlačenie ovulácie. Všeobecne nenastala žiadna zmena v profiloch koncentrácií v čase u endogénnych markerov estradiolu, progesterónu, luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári by mali so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú brivaracetam (pozri Gravidita) prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu.

Ak sa žena rozhodne otehotnieť, užívanie brivaracetamu sa má dôkladne prehodnotiť.

Gravidita

Riziko spojené s epilepsiou a s antiepileptikami všeobecne

Pre všetky antiepileptiká bolo preukázané, že u potomkov liečených žien s epilepsiou je prevalencia malformácií dvakrát až trikrát vyššia, ako je približne 3% výskyt malformácií v bežnej populácii. V liečenej populácii bol pozorovaný nárast malformácií pri polyterapii, ale rozsah, za ktorý zodpovedá liečba a/alebo základné ochorenie, nebol objasnený. Prerušenie antiepileptickej liečby môže viesť k exacerbácii ochorenia, ktoré môže poškodiť matku a plod.

Riziko spojené s brivaracetamom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití brivaracetamu u tehotných žien. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o placentárnom transfere u ľudí, ale brivaracetam rýchlo prechádza placentou u potkanov (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny teratogénny potenciál brivaracetamu (pozri časť 5.3).

Brivaracetam bol použitý v klinických štúdiách ako prídavná liečba a keď bol používaný spoločne s karbamazepínom, viedol k nárastu koncentrácie aktívneho metabolitu karbamazepín-epoxidu závislého na dávke (pozri časť 4.5). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie klinického významu tohto účinku v tehotenstve.

Z preventívnych dôvodov sa brivaracetam nemá užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je klinicky nevyhnutné (v prípade, ak prínos pre matku jednoznačne prevyšuje potenciálne riziko pre plod).

Dojčenie

U ľudí sa brivaracetam vylučuje do materského mlieka. Je potrebné sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť podávanie brivaracetamu, pričom je potrebné zhodnotiť prínos lieku pre matku.

V prípade súčasného podávania brivaracetamu a karbamazepínu by sa mohlo množstvo karbamazepín-epoxidu vylučovaného do materského mlieka zvýšiť. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie klinického významu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u ľudí. U potkanov nebol pri liečbe brivaracetamom pozorovaný žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brivaracetam má zanedbateľný alebo malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnú individuálnu citlivosť môžu niektorí pacienti pociťovať somnolenciu, závrat alebo iné príznaky súvisiace s centrálnym nervovým systémom (CNS). Pacienti majú byť poučení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, kým sa neoboznámia s účinkami brivaracetamu na svoju schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (>10%) pri liečbe brivaracetamom boli somnolencia (14,3 %) a závrat (11,0 %). Boli miernej až strednej intenzity. Somnolencia a únava boli hlásené vo vyššej miere pri zvyšujúcej sa dávke.

Frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bola 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientov randomizovaných na užívanie brivaracetamu v príslušnej dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň, a 1,7 % u pacientov randomizovaných na užívanie placeba. Nežiaducim účinkom, ktorý viedol najčastejšie k ukončeniu liečby brivaracetamom, boli závrat (0,8 %) a kŕč (0,8 %).

Zoznam nežiaducich účinkov zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré boli identifikované na základe prehľadu bezpečnostnej databázy troch klinických štúdií s pevnou dávkou, kontrolovaných placebom u jedincov vo veku ≥ 16 rokov, podľa tried orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky z klinických štúdií
Infekcie a nákazy	časté	chrípka
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	neutropénia
Poruchy imunitného systému	menej časté	hypersenzitívne reakcie typu I
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	časté	depresia, anxieta, insomnie, iritabilita
	menej časté	samovražedné myšlienky, psychotická porucha, agresivita, agitovanosť
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat, somnolencia
	časté	kŕč, vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	infekcia horných ciest dýchacích, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, vracanie, zápcha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia bola hlásená u 0,5 % (6/1 099) pacientov s brivaracetamom a u 0 % (0/459) pacientov s placebom. Štyria z týchto jedincov mali znížený počet neutrofilov vo východiskovom stave a po zahájení liečby brivaracetamom došlo k ďalšiemu zníženiu počtu neutrofilov. Žiadny z týchto 6 prípadov neutropénie nebol závažný, nevyžadoval špecifickú liečbu, ani nevedol k ukončeniu liečby brivaracetamom a žiadny nemal pridružené infekcie.

Samovražedné myšlienky boli hlásené u 0,3 % (3/1 099) pacientov s brivaracetamom a u 0,7 % (3/459) pacientov s placebom. V krátkodobých klinických štúdiách s brivaracetamom u pacientov s epilepsiou nedošlo k žiadnemu prípadu dokonanej samovraždy a k pokusu o samovraždu, avšak obidve boli hlásené v otvorených predĺžených štúdiách (pozri časť 4.4).

V priebehu klinického vývoja boli u malého počtu pacientov s brivaracetamom (9/3022) hlásené reakcie pripomínajúce hypersenzitívne reakcie typu I.

Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti brivaracetamu pozorovaný u detí vo veku od 1 mesiaca bol v súlade s profilom bezpečnosti pozorovaným u dospelých. V otvorených, nekontrolovaných, dlhodobých štúdiách bola suicidálna ideácia hlásená u 4,7 % pediatrických pacientov (u hodnotených pediatrických pacientov od 6 rokov, častejšia u dospievajúcich pacientov) v porovnaní s 2,4 % u dospelých pacientov a poruchy správania boli hlásené u 24,8 % pediatrických pacientov v porovnaní s 15,1 % u dospelých pacientov. Väčšina udalostí mala miernu alebo stredne závažnú intenzitu, nebola závažná a nevedla k prerušeniu skúšanej liečby. Ďalšou nežiaducou reakciou hlásenou u detí bola psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

U detí vo veku od 1 mesiaca do < 4 rokov neboli identifikované žiadne špecifické vzorce nežiaducich udalostí (AE) v porovnaní so skupinami starších pediatrických pacientov. V tejto vekovej skupine neboli pozorované žiadne dôležité údaje týkajúce sa bezpečnosti, ktoré by identifikovali zvýšenú mieru výskytu konkrétnej nežiaducej udalosti. Keďže údaje dostupné u detí mladších ako 2 roky sú obmedzené, brivaracetam nie je v tomto vekovom rozmedzí indikovaný. Sú k dispozícii obmedzené klinické údaje u novorodencov.

Starší pacienti

Zo 130 starších účastníkov zahrnutých do fázy 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsiou) bolo 100 vo veku 65-74 rokov a 30 vo veku 75-84 rokov. Bezpečnostný profil u starších pacientov sa zdá byť podobný ako je bezpečnostný profil pozorovaný u mladších dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,

Kvetná ul. 11,

SK-825 08 Bratislava 26,

Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Príznaky

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s predávkovaním brivaracetamu u ľudí. U zdravých jedincov, ktorí užili jednotlivú dávku 1 400 mg brivaracetamu, bola hlásená somnolencia a závrat. Po uvedení lieku na trh boli pri predávkovaní brivaracetamom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: nevoľnosť, závrat, porucha rovnováhy, úzkosť, únava, podráždenosť, agresivita, nespavosť, depresia a samovražedné myšlienky. Vo všeobecnosti boli nežiaduce reakcie spojené s predávkovaním brivaracetamom v súlade so známymi nežiaducimi reakciami.

Liečba predávkovania

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie brivaracetamom. Liečba predávkovania zahŕňa všeobecné podporné opatrenia. Keďže sa močom vylučuje menej ako 10 % brivaracetamu, neočakáva sa, že by hemodialýza významne zvýšila klírens brivaracetamu (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX23

Mechanizmus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokú a selektívnu afinitu k 2A proteínu synaptických vezikúl (SV2A), transmembránový glykoproteín bol nájdený na presynaptickej úrovni v neurónoch a v endokrinných bunkách. Hoci presnú úlohu tohto proteínu je potrebné ešte objasniť, bolo preukázané, že moduluje exocytózu neurotransmiterov. Predpokladá sa, že väzba na SV2A predstavuje primárny mechanizmus antikonvulzívnej aktivity brivaracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť brivaracetamu v prídavnej terapii parciálnych záchvatov (partial onset seizures-POS) bola stanovená v 3 randomizovaných dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách s fixnou dávkou u jedincov vo veku 16 rokov a starších. Denná dávka brivaracetamu sa v týchto štúdiách pohybovala v rozmedzí 5 až 200 mg/deň. Všetky štúdie začínali základnou periódou trvajúcou 8 týždňov, nasledovanou 12 týždňov trvajúcou liečebnou periódou bez titrácie v zmysle zvyšovania dávky. 1 558 pacientov dostávalo liek zo štúdie, z toho 1 099 dostávalo brivaracetam. Kritériá pre zaradenie do štúdie vyžadovali, aby mali pacienti nekontrolované parciálne záchvaty napriek liečbe buď 1 alebo 2 súbežne podávanými antiepileptikami. Podmienkou bolo, aby pacienti prekonali najmenej 8 parciálnych záchvatov počas základnej periódy. Primárnymi koncovými ukazovateľmi pri štúdií fázy 3 bolo percento zníženia frekvencie POS oproti placebo a pomer respondérov s dosiahnutou 50 % odpoveďou založenou na 50 % znížení frekvencie POS od východiskového stavu.

Najčastejšie užívanými antiepileptikami na začiatku štúdie boli karbamazepín (40,6 %), lamotrigín (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepín (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoín (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián východiskovej frekvencie záchvatov vo všetkých 3 štúdiách bol 9 záchvatov v priebehu 28 dní. Pacienti mali epilepsiu v priemere približne 23 rokov. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2. Celkovo bol brivaracetam účinný pri prídavnej terapii parciálnych záchvatov u pacientov vo veku 16 rokov a starších v dávke medzi 50 mg/deň a 200 mg/deň.

Tabuľka 2: Kľúčové výsledky účinnosti pre frekvenciu parciálnych záchvatov v priebehu 28 dní

Štúdia	Placebo	Brivaracetam *štatisticky významné (hodnota p)
--------	---------	--

		50 mg/deň	100 mg/deň	200 mg/deň
Štúdia N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Štúdia N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Štúdia N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Percentuálne zníženie voči placebo (%) Medián percentuálneho zníženia oproti východiskovému stavu	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizovaní pacienti, ktorí dostali najmenej 1 dávku liečiva v štúdiu

~ dávka nebola študovaná

* štatisticky významné

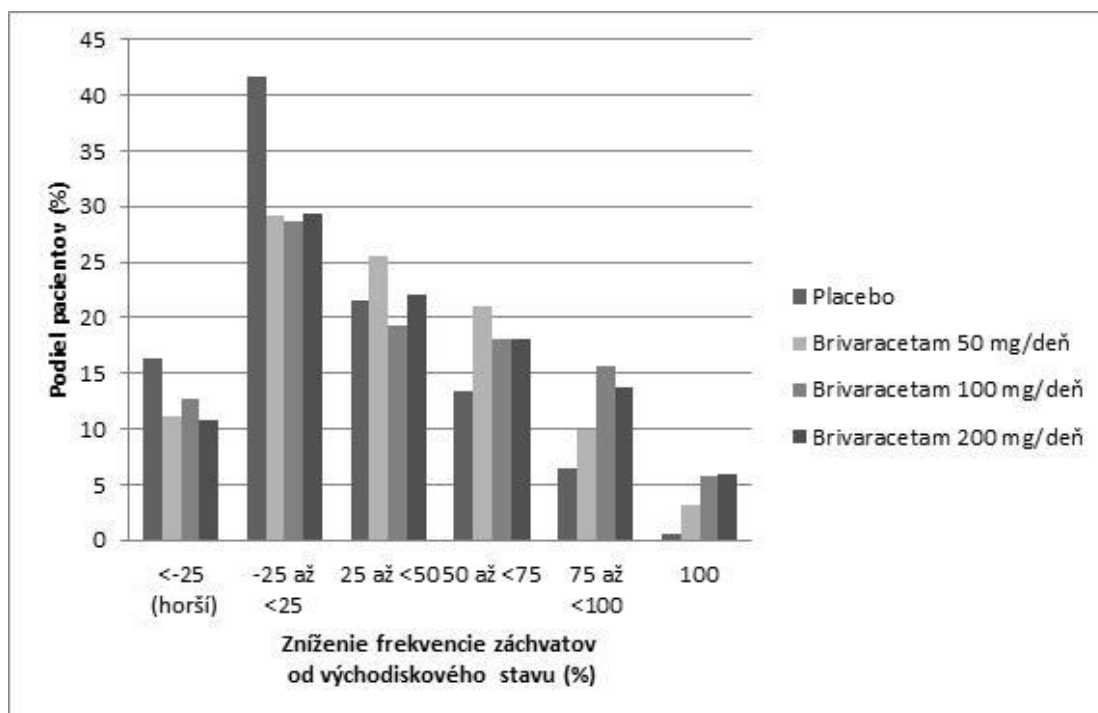
⁽¹⁾ Približne 20 % pacientov dostávalo súbežne levetiracetam

⁽²⁾ Primárny výsledok pre N01252 nedosiahol štatistickú významnosť na základe sekvenčného skúšania. Dávka 100 mg/deň bola nominálne významná.

V klinických štúdiách bolo zníženie frekvencie záchvatov vyššie oproti placebo pri dávke 100 mg/deň ako pri dávke 50 mg/deň. Na rozdiel od zvýšenia výskytu somnolencie a únavy v závislosti na dávke, mal brivaracetam pri dávke 50 mg/deň a 100 mg/deň podobný bezpečnostný profil vrátane nežiaducich účinkov so vzťahom k CNS a pri dlhodobom užívaní.

Obrázok 1 ukazuje percento pacientov (s výnimkou pacientov súbežne užívajúcich levetiracetam) podľa kategórie zníženia frekvencie POS v priebehu 28 dní od východiskového stavu vo všetkých 3 štúdiách. Pacienti s viac ako 25 % zvýšením parciálnych záchvatov sú uvedení úplne naľavo ako „horší“. Pacienti so zlepšením percentuálneho zníženia frekvencie POS od východiskového stavu sú uvedení v 4 kategóriách napravo. Percento pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie záchvatov bolo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pre placebo, zodpovedajúce 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň.

Obrázok 1: Podiel pacientov s brivaracetamom a placebo podľa kategórie odpovedi záchvatov po dobu 12 týždňov vo všetkých troch dvojito zaslepených pivotných klinických štúdiách



V súhrnnej analýze troch pivotných klinických štúdií neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti (merané ako 50 % odpoveď respondérov) v rozmedzí dávok 50 mg/deň až 200 mg/deň, keď je brivaracetam kombinovaný s antiepileptikami vyvolávajúcimi alebo nevyvolávajúcimi indukciu enzýmov.

V klinických štúdiách dosiahlo stav bez záchvatov 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientov s brivaracetamom v dávke zodpovedajúcej 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň a to v priebehu liečebnej periódy v trvaní 12 týždňov v porovnaní s 0,5 % (2/418) pacientov s placebo. Zlepšenie mediánu percentuálneho zníženia frekvencie záchvatov od začiatku liečby za 28 dní bolo pozorované u pacientov s typom záchvatov IC (sekundárne generalizované tonicko-klonické záchvaty)

vo východiskovom stave, liečených brivaracetamom (66,6 % (n=62), 61,2% (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientov s brivaracetamom v zodpovedajúcej dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň v porovnaní s placebo 33,3 % (n=115)).

Účinnosť brivaracetamu v monoterapii nebola ešte stanovená. Použitie brivaracetamu v monoterapii sa neodporúča.

Liečba levetiracetamom

V 2 randomizovaných placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 sa levetiracetam podával ako súbežné antiepileptikum u asi 20 % pacientov. Aj keď je počet jedincov limitovaný, nebol u pacientov, ktorí súbežne užívali levetiracetam, pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebo, ktorý by reflektoval kompetíciu vo väzbovom mieste SVA2. Neboli zistené žiadne ďalšie okolnosti týkajúce sa bezpečnosti a znášanlivosti.

V 3. štúdií vopred špecifikovaná analýza preukázala účinnosť oproti placebo pre dávky 100 mg/deň a 200 mg/deň u pacientov predtým užívajúcich levetiracetam. Nižšia účinnosť pozorovaná u týchto pacientov v porovnaní s pacientmi neužívajúcimi levetiracetam bola pravdepodobne dôsledkom užívania vyššieho počtu predchádzajúcich antiepileptík a vyššej východiskovej hodnoty frekvencie záchvatov.

Starší pacienti (65 rokov a starší)

Tri pivotné, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické štúdie zahŕňali 38 pacientov vo veku 65 až 80 rokov. Aj keď sú údaje obmedzené, účinnosť bola porovnateľná s účinnosťou u mladších jedincov.

Otvorené predĺžené štúdie

Vo všetkých štúdiách bolo zaradených do dlhodobých, otvorených, predĺžených štúdií 81,7 % pacientov, ktorí dokončili randomizované štúdie. Od vstupu do randomizovaných štúdií bolo 5,3 % jedincov s brivaracetamom po dobu 6 mesiacov (n=1500) bez záchvatov v porovnaní s 4,6 % a 3,7 % u jedincov exponovaných po dobu 12 mesiacov (n=1188) a 24 mesiacov (n=847). Nakoľko však vysoké percento jedincov (26 %) prerušilo liečbu v otvorených štúdiách z dôvodu nedostatočnej účinnosti, mohlo dôjsť ku skresleniu, nakoľko jedinci, ktorí zostali v štúdií, reagovali lepšie ako tí, ktorí ju predčasne ukončili. U pacientov, ktorí boli sledovaní v otvorených predĺžených štúdiách po dobu až 8 rokov, bol bezpečnostný profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebom kontrolovaných klinických štúdiách.

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov majú parciálne záchvaty podobnú patofyziológiu ako u dospelých pacientov. Podľa skúseností s liekmi na liečbu epilepsie výsledky štúdií účinnosti vykonávaných u dospelých pacientov možno extrapolovať u detí smerom nadol až do veku 2 rokov za predpokladu, že sa stanovia adaptácie pediatrických dávok a preukáže sa bezpečnosť (pozri časti 5.2 a 4.8). Dávky u pacientov vo veku od 2 rokov boli definované adaptáciami dávok podľa telesnej hmotnosti, ktoré boli stanovené tak, aby sa dosiahli podobné plazmatické koncentrácie, ako sú pozorované u dospelých pacientov užívajúcich účinné dávky (časť 5.2).

Do dlhobehej, nekontrolovanej, otvorenej štúdie bezpečnosti boli zaradené deti (vo veku od 1 mesiaca do menej ako 16 rokov), ktoré pokračovali v liečbe po dokončení štúdie FK (pozri časť 5.2), deti, ktoré pokračovali v liečbe po dokončení štúdie bezpečnosti pri i.v. (intravenóznom) podávaní, a deti priamo zaradené do štúdie bezpečnosti. Deti, ktoré boli priamo zaradené, užívali začiatočnú dávku brivaracetamu 1 mg/kg/deň a podľa odpovede a znášanlivosti sa dávka zvýšila až na 5 mg/kg/deň zdvojnásobením dávky v týždenných intervaloch. Žiadne dieťa neužívalo dávku vyššiu ako 200 mg/deň. U detí s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou bola začiatočná dávka brivaracetamu 50 mg/deň a podľa odpovede a znášanlivosti sa dávka zvyšovala po 50 mg/deň týždenne maximálne na 200 mg/deň.

Zo súhrnných údajov z otvorených štúdií zameraných na bezpečnosť a FK v adjuvantnej liečbe 186 detí s POS vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov užívalo brivaracetam, pričom 149 bolo liečených po dobu ≥ 3 mesiacov, 138 z nich bolo liečených po dobu ≥ 6 mesiacov, 123 po dobu ≥ 12 mesiacov, 107 po dobu ≥ 24 mesiacov a 90 z nich bolo liečených po dobu ≥ 36 mesiacov.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s brivaracetamom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s epilepsiou s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití u pediatrickej populácie pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam filmom obalené tablety, perorálny roztok a roztok na intravenóznú injekciu vykazujú identickú AUC, zatiaľ čo maximálna plazmatická koncentrácia je mierne vyššia po intravenóznom podaní. Brivaracetam vykazuje lineárnu a na čase nezávislú farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou a ďalej úplnú absorpciu, nízku väzbu na proteíny, renálnu exkréciu po rozsiahlej biotransformácii a farmakologicky inaktívne metabolity.

Absorpcia

Brivaracetam sa rýchlo a úplne absorbuje po perorálnom podaní a absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Medián $t_{\max}$ pre tablety užívané bez jedla je 1 hodina (rozsah $t_{\max}$ je 0,25 až 3 hod.).

Súčasné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku spomalilo rýchlosť absorpcie (medián $t_{\max}$ 3 h) a znížilo maximálnu plazmatickú koncentráciu (37 % pokles) brivaracetamu, pričom rozsah absorpcie zostal nezmenený.

Distribúcia

Brivaracetam sa slabo viaže (≤ 20 %) na plazmatické proteíny. Distribučný objem je 0,5 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému množstvu telesnej vody.

Bunkové membrány sú pre brivaracetam vysoko permeabilné z dôvodu jeho lipofilie (log P).

Biotransformácia

Brivaracetam je primárne metabolizovaný hydrolýzou svojej amidovej časti za vzniku zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny (približne 60 % eliminácie) a sekundárne hydroxyláciou propylového vedľajšieho reťazca (približne 30 % eliminácie). Hydrolýza amidovej časti, ktorá vedie k vzniku metabolitu povahy karboxylovej kyseliny (34 % dávky v moči) je podporovaná pečňovou a mimopečňovou amidázou. *In vitro* je hydroxylácia brivaracetamu sprostredkovaná v prvom rade CYP2C19. Obidva metabolity sú ďalej metabolizované za vzniku bežnej hydroxylovej kyseliny, ktorá vzniká prevažne hydroxyláciou postranného propylového reťazca metabolitu kyseliny karboxylovej (hlavne prostredníctvom CYP2C9). *In vivo* u ľudí s neúčinnou mutáciou CYP2C19, sa tvorba hydroxymetabolitu znižuje 10x, zatiaľ čo samotný brivaracetam sa zvyšuje o 22 % alebo 42 % u jedincov s jednou alebo s obidvoma mutovanými alelami. Tri metabolity nie sú farmakologicky aktívne.

Eliminácia

Brivaracetam je primárne eliminovaný metabolizáciou a vylučovaním močom. Viac ako 95 % dávky, vrátane metabolitov, sa vylučuje močom v priebehu 72 hodín po užití. Menej ako 1 % dávky sa vylučuje stolicou a menej ako 10 % brivaracetamu sa vylučuje bez zmeny močom. Terminálny plazmatický polčas ($t_{1/2}$) je približne 9 hodín. Celkový plazmatický klírens bol u pacientov odhadnutý na 3,6 l/hod.

Linearita

Farmakokinetika je úmerná dávke od 10 mg do najmenej 600 mg.

Interakcie s liekmi

Brivaracetam je eliminovaný viacerými cestami, vrátane vylučovania obličkami, na CYP nezávislou hydrolýzou a CYP sprostredkovanou oxidáciou. *In vitro*, brivaracetam nie je substrátom ľudského P-glykoproteínu (P-gp), proteínom rezistentným na viacpočetné lieky (MRP – multidrug resistance proteins) 1 a 2 a pravdepodobne ani organickým transportérom aniónu polypeptidu 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3. Testy *in vitro* ukázali, že metabolizmus brivaracetamu by nemal byť významne ovplyvnený CYP inhibítormi (napr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4).

In vitro, brivaracetam nebol inhibítorom CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani transportérom

P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro*, brivaracetam neindukoval CYP1A2.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

V štúdiu u starších pacientov (vo veku 65 až 79 rokov; s klírensom kreatinínu 53 až 98 ml/min/1,73 m²), ktorí užívali brivaracetam v dávke 400 mg/deň s podávaním 2x denne, bol plazmatický polčas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny vo veku 65 až 75 rokov a 9,3 hodiny u skupiny >75 rokov.

Plazmatický klírens rovnovážneho stavu brivaracetamu bol podobný (0,76 ml/min/kg) ako u mladých zdravých mužov (0,83 ml/min/kg) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Štúdia u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m² bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu bola stredne zvýšená (+21 %) voči zdravým jedincom zatiaľ čo AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny boli zvýšené 3x, 4x, a 21x (v uvedenom poradí). Renálny klírens týchto neaktívnych metabolitov bol znížený 10x. Metabolit hydroxykyseliny v predklinických štúdiách nevyvolal žiadne obavy zo strany bezpečnosti. Brivaracetam nebol študovaný u pacientov liečených hemodialýzou (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia u jedincov s cirhózou pečene (Child-Pugh triedy A, B, a C) preukázala podobné zvýšenie pre expozíciu brivaracetamu bez ohľadu na závažnosť ochorenia (50 %, 57 % a 59 %) v pomere k zodpovedajúcim zdravým jedincom (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

Bol odhadnutý 40 % pokles plazmatickej koncentrácie rovnovážneho stavu v rozsahu telesnej hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však nie je považované za klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike brivaracetamu.

Pohlavie

Nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike brivaracetamu medzi pohlaviami.

Rasa

Farmakokinetika brivaracetamu nebola významne ovplyvnená rasou (kaukazská, ázijská) pri farmakokinetickom populačnom modelovaní u pacientov s epilepsiou. Počet pacientov s iným etnickým pôvodom bol obmedzený.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

EC50 (plazmatická koncentrácia brivaracetamu zodpovedajúca 50 % maximálneho účinku) bola odhadnutá na 0,57 mg/l. Táto plazmatická koncentrácia je mierne nad mediánom expozície po podávaní brivaracetamu v dávkach 50 mg/deň. Ďalšie zníženie frekvencie záchvatov sa dostavuje pri zvýšení dávky na 100 mg/deň a dosahuje stabilizovaný stav pri dávke 200 mg/deň.

Pediatrická populácia

Vo farmakokinetickej štúdii s 3-týždňovým hodnotiacim obdobím a s týždennou fixnou 3-stupňovou titráciou smerom nahor s použitím perorálneho roztoku brivaracetamu bolo hodnotených 99 jedincov vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov. Brivaracetam bol podávaný v týždenných zvýšených dávkach približne 1 mg/kg/deň, 2 mg/kg/deň a 4 mg/kg/deň. Všetky dávky sa upravili podľa telesnej hmotnosti a neprekročili maximum 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň. Na konci hodnotiaceho obdobia mohli jedinci spĺňať podmienky pre vstup do štúdie s dlhodobým ďalším sledovaním pokračujúc vo svojej naposledy užíwanej dávke (pozri časť 4.8). Preukázalo sa, že plazmatické koncentrácie sú úmerné dávke vo všetkých vekových skupinách. Farmakokinetické populačné modelovanie sa vykonalo na základe malého množstva údajov o plazmatickej koncentrácii, ktoré boli zhromaždené v rámci 3-týždňovej štúdie FK a prebiehajúcej štúdie s dlhodobým ďalším sledovaním. Do analýzy bolo zahrnutých 232 pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 2 mesiacov do 17 rokov. Táto analýza ukázala, že dávky 5,0 mg/kg (telesná hmotnosť 10 – 20 kg) a 4,0 mg/kg/deň (telesná hmotnosť 20 – 50 kg) vedú k rovnakej priemernej plazmatickej koncentrácii rovnovážneho stavu ako u dospelých užívajúcich 200 mg/deň. Odhadovaný plazmatický klírens bol 0,96 l/h, 1,61 l/h; 2,18 l/h a 3,19 l/h u detí s telesnou hmotnosťou 10 kg, 20 kg, 30 kg a 50 kg v uvedenom poradí. Pre porovnanie, plazmatický klírens bol odhadnutý na 3,58 l/h u dospelých pacientov (s telesnou hmotnosťou 70 kg).

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u novorodencov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti mali prevládajúce účinky súvislosť s CNS (najmä prechodná depresia CNS a zníženie spontánnej pohybovej aktivity) a boli pozorované pri násobkoch (vyšších než 50x) farmakologicky účinnej dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Brivaracetam neovplyvnil učenie a funkciu pamäte.

Nálezy, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u psov pri expozícii podobnej ako pri klinickej plazmatickej AUC, boli hepatotoxické účinky (hlavne porfýria). Toxikologické údaje zhromaždené o brivaracetame a o štrukturálne príbuzných látkach ale ukazujú, že sa pečenné zmeny u psov vyvinuli prostredníctvom mechanizmov nerelevantných pre ľudí. Žiadne nežiaduce zmeny na pečeni neboli pozorované u potkanov a opíc po dlhodobom podávaní brivaracetamu s expozíciou zreteľne prevyšujúcu AUC expozíciu 5 až 42x. CNS príznaky u opíc (vyčerpanosť, strata rovnováhy, nemotorné pohyby) sa vyskytli pri 64-násobkoch klinickej C_{max} . Tieto účinky boli menej zrejmé v priebehu času.

Štúdie genotoxicity nepreukázali žiadnu mutagénnu alebo klastogénnu aktivitu. Štúdie kancerogenity u potkanov nepreukázali žiadny onkogénny potenciál, zatiaľ čo zvýšený výskyt hepatocelulárnych nádorov u samcov myší je považovaný za dôsledok známeho negenotoxického fenoménu, známeho u hlodavcov, ktorého mechanizmus účinku sa vzťahuje k indukcii pečenných enzýmov, podobnej ako po fenobarbitále.

Brivaracetam neovplyvnil fertilitu samíc ani samcov, nepreukázal sa žiadny teratogénny potenciál u potkanov alebo králikov. Embryotoxicita bola pozorovaná u králikov pri dávke brivaracetamu toxickej pre matky s expozíciou 8x vyššou než klinická AUC expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke. U potkanov bolo preukázané, že brivaracetam ľahko prestupuje placentou a je vylučovaný do materského mlieka u laktujúcich samíc potkanov v koncentráciách podobných plazmatickým koncentráciám u matiek.

Brivaracetam u potkanov nepreukázal žiadny potenciál na závislosť.

Štúdie u nedospelých zvierat

U nedospelých potkanov expozičné hladiny 6-násobnej až 15-násobnej klinickej AUC expozície brivaracetamu pri maximálnej odporúčanej dávke vyvolávali vývojové nežiaduce účinky (napr. mortalitu, klinické príznaky, zníženie telesnej hmotnosti a nižšiu hmotnosť mozgu). Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na funkciu CNS, žiadne neuropatologické a histopatologické vyšetrenia mozgu. U nedospelých psov boli brivaracetamom indukované zmeny pri dávke 100 mg/kg/deň spojené s 6-násobným zvýšením hladín AUC, podobným zmenám pozorovaným u dospelých zvierat. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky v štandardných ukazovateľoch vývoja alebo maturácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

nátriumcitrát
bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH)
metylparabén (E218)
sodná soľ karmelózy
sukralóza
roztok sorbitolu (E420)
glycerol (E422)
malinová aróma (propylénglykol (E1520) 90 % - 98 %)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Po prvom otvorení: 8 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

300 ml jantárovo hnedá fľaša (triedy III) s bielym detským bezpečnostným uzáverom (z polypropylénu) v papierovej škatuľke s 5 ml (modré dieliky) a 10 ml (čierné dieliky) kalibrovanou striekačkou na perorálne podanie (polypropylén, polyetylén) a adaptérom na striekačku (polyetylén).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek (riedený aj neriedený) alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1073/021

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. január 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. október 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/02/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Briviact 10 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 10 mg brivaracetamu.

Jedna 5 ml liekovka obsahuje brivaracetamum 50 mg.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 3,8 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok (injekcia/infúzia)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Briviact je indikovaný ako prídavná terapia pri liečbe parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Injekčný/infúzny roztok brivaracetamu je alternatívou pre pacientov, u ktorých nie je dočasne možné perorálne podávanie. Nie sú žiadne skúsenosti s intravenóznym podávaním brivaracetamu dvakrát denne dlhšie než 4 dni.

V nasledujúcej tabuľke sa uvádza prehľad odporúčaného dávkovania pre dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov. Dávka má byť podaná vo forme dvoch rovnomerne rozdelených dávok s odstupom 12 hodín.

Odporúčaná začiatková dávka	Odporúčaná udržiavacia dávka	Rozsah liečebnej dávky*
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou a dospelí		
50 mg/deň (alebo 100 mg/deň)**	100 mg/deň	50 – 200 mg/deň
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg		
1 mg/kg/deň (až 2 mg/kg/deň)**	2 mg/kg/deň	1 – 4 mg/kg/deň
Deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg		
1 mg/kg/deň (až 2,5 mg/kg/deň)**	2,5 mg/kg/deň	1 – 5 mg/kg/deň

* Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky.

** Na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty.

Dospelí

Liečbu brivaracetamom možno zahájiť vnútrožilovou alebo perorálnou aplikáciou. Keď sa prechádza z perorálneho na intravenózne podávanie alebo naopak, celková denná dávka a frekvencia podávania zostávajú rovnaké.

Odporúčaná začiatková dávka potrebná na zníženie počtu záchvatov je buď 50 mg/deň alebo 100 mg/deň, na základe posúdenia potenciálnych nežiaducich účinkov lekárom. Na základe individuálnej odpovede a znášanlivosti pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky 50 mg/deň až 200 mg/deň.

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke 100 mg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 100 mg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 50 do 200 mg/deň.

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke 2 mg/kg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 2 mg/kg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 1 do 4 mg/kg/deň.

Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke až 2,5 mg/kg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 2,5 mg/kg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta môže byť dávka upravená v rámci rozmedzia účinnej dávky od 1 do 5 mg/kg/deň.

Zabudnutá dávka

Ak pacienti vynechali jednu alebo viac dávok, odporúča sa podať jednu dávku ihneď, ako si spomenú a nasledujúcu dávku podať vo zvyčajnom čase ráno alebo večer. To môže zabrániť poklesu plazmatickej koncentrácie brivaracetamu pod účinnú hladinu, a tým opätovnému prepuknutiu záchvatov.

Ukončenie liečby

Ak sa má podávanie brivaracetamu ukončiť u pacientov vo veku od 16 rokov, odporúča sa postupné znižovanie dávky o 50 mg/deň v týždennom intervale.

Ak sa má podávanie brivaracetamu ukončiť u pacientov vo veku menej ako 16 rokov, odporúča sa znižovanie dávky najviac o polovicu dávky každý týždeň, až po dosiahnutie dávky 1 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg) alebo 50 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou).

Po 1 týždni liečby dávkou 50 mg/deň sa odporúča v poslednom týždni liečby dávka 20 mg/deň.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Klinická skúsenosť u pacientov ≥ 65 rokov je obmedzená.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na nedostatok údajov, pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí sú liečení dialýzou, sa podávanie brivaracetamu neodporúča.

Na základe údajov u dospelých pacientov, u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

Porucha funkcie pečene

Expozícia brivaracetamu bola zvýšená u dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúčajú nasledujúce upravené dávky podávané v 2 rozdelených dávkach s odstupom približne 12 hodín vo všetkých štádiách poruchy funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

Vek a telesná hmotnosť	Odporúčaná začiatková dávka	Odporúčaná maximálna denná dávka
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou a dospelí	50 mg/deň	150 mg/deň
Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg	1 mg/kg/deň	3 mg/kg/deň
Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg	1 mg/kg/deň	4 mg/kg/deň

Pediatrickí pacienti vo veku menej ako 2 roky

Účinnosť brivaracetamu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

- Intravenózný bolus: brivaracetam sa môže podávať bez riedenia ako intravenózný bolus.
- Intravenózna infúzia: brivaracetam sa môže nariediť kompatibilným riedidlom a podávať 15 minútovou intravenóznou infúziou (pozri časť 6.6). Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

Podávanie brivaracetamu bolusovou injekciou alebo intravenóznou infúziou nebolo skúmané pri akútnych stavoch; napr. status epilepticus, a preto sa pri takýchto stavoch neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami (AEDs), vrátane brivaracetamu, boli pri niekoľkých indikáciách hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre brivaracetam.

U pacientov sa majú sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu akýchkoľvek príznakov samovražedných myšlienok a správania okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Pozri tiež časť 4.8, údaje o pediatrickej populácii.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 19,1 mg sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcie sa uskutočnili iba u dospelých.

Farmakodynamické interakcie

Súčasná liečba s levetiracetamom

V klinických štúdiách, aj keď ich počet bol obmedzený, nebol pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebo u pacientov súbežne užívajúcich levetiracetam. Neboli pozorované žiadne ďalšie obavy ohľadne bezpečnosti a znášanlivosti (pozri časť 5.1).

Interakcie s alkoholom

V štúdií farmakokinetickej a farmakodynamickej interakcie medzi brivaracetamom v jednorazovej dávke 200 mg a etanolom v kontinuálnej infúzii 0,6 g/l u zdravých subjektov nenastala žiadna farmakokinetická interakcia ale brivaracetam približne zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkcie, pozornosť a pamäť. Podávanie brivaracetamu s alkoholom sa neodporúča.

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku brivaracetamu

In vitro údaje naznačujú, že brivaracetam má nízky interakčný potenciál. Hlavnou metabolickou cestou brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolýza. Druhá cesta zahŕňa hydroxyláciu, ktorá je sprostredkovaná CYP2C19 (pozri časť 5.2).

Plazmatické koncentrácie brivaracetamu sa môžu zvýšiť, ak je súbežne podávaný so silnými inhibítormi CYP2C19 (ako flukonazol, fluvoxamín), ale riziko klinicky významnej interakcie sprostredkované CYP2C19 je považované za nízke. K dispozícii sú obmedzené klinické údaje, podľa ktorých súbežné podávanie kanabidiolu môže zvýšiť plazmatickú expozíciu brivaracetamu, pravdepodobne inhibíciou CYP2C19, ale klinická relevantnosť je neistá.

Rifampicín

U zdravých dobrovoľníkov súčasné podávanie silného induktora enzýmov rifampicínu (600 mg/deň po dobu 5 dní) znížilo plochu brivaracetamu pod krivkou (AUC) o 45 %. Predpisujúci lekári musia zvážiť úpravu dávky brivaracetamu u pacientov, u ktorých sa zahajuje alebo ukončuje liečba rifampicínom.

Antiepileptiká so silnou indukciou enzýmov

Plazmatické koncentrácie brivaracetamu klesajú pri súčasnom podávaní s antiepileptikami silne indukujúcimi enzýmy (karbamazepín, fenobarbital, fenytoín), nie je však potrebná žiadna úprava dávky (pozri tabuľka 1).

Iné induktory enzýmov

Očakáva sa, že iné silné induktory enzýmov (ako ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)), môžu tiež znížiť systémovú expozíciu brivaracetamu. Preto zahájenie alebo ukončenie liečby ľubovníkom bodkovaným sa má uskutočniť opatrne.

Účinok brivaracetamu na iné lieky

Brivaracetam podávaný v dávkach 50 mg alebo 150 mg/deň neovplyvňoval AUC midazolamu (metabolizovaný CYP3A4). Riziko klinicky relevantných CYP3A4 interakcií je považované za nízke.

Štúdie *in vitro* preukázali, že brivaracetam vykazuje malú alebo žiadnu inhibíciu izoforiem CYP450, s výnimkou CYP2C19. Brivaracetam môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných CYP2C19 (napr. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Pri skúšaní *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žiadna CYP3A4 indukcia nebola nájdená *in vivo* (pozri midazolam vyššie). CYP2B6 indukcia nebola skúmaná *in vivo* a brivaracetam môže znižovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných CYP2B6 (napr. efavirenz). *In vitro* interakčné štúdie na určenie potenciálnych inhibičných účinkov na transportéry viedli k záveru, že nedochádza k žiadnym klinicky významným účinkom, s výnimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s polovičnou maximálnou inhibičnou koncentráciou 42-krát vyššou ako C_{max} pri najvyšších klinických dávkach. Brivaracetam v dávke 200 mg/deň môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov transportovaných AOT3.

Antiepileptiká

Potenciálne interakcie medzi brivaracetamom (50 mg/deň až 200 mg/deň) a inými antiepileptikami boli skúmané v súhrnnej analýze plazmatických liekových koncentrácií zo všetkých štúdií fázy 2-3 a v populačnej farmakokinetickej analýze placebo kontrolovaných klinických štúdií fázy 2-3 a vo vyhradených štúdiách liekových interakcií (pre nasledujúce antiepileptiká: karbamazepín, lamotrigín, fenytoín a topiramát). Účinok vzájomných interakcií na plazmatickú koncentráciu je zhrnutý v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako “↑” a zníženie ako “↓”, plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie versus čas ako “AUC”, maximálna pozorovaná koncentrácia ako “ C_{max} ”).

Tabuľka 1: Farmakokinetické interakcie medzi brivaracetamom a inými antiepileptikami

Súbežne podávané antiepiletikum	Vplyv antiepiletika na koncentráciu brivaracetamu v plazme	Vplyv brivaracetamu na koncentráciu antiepiletika v plazme
Karbamazepín	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	karbamazepín - žiadny epoxid karbamazepínu ↑ (pozri nižšie) nie je potrebná žiadna úprava dávky
Klobazam	žiadne údaje	žiadny
Klonazepam	žiadne údaje	žiadny
Lacosamid	žiadne údaje	žiadny
Lamotrigín	žiadny	žiadny
Levetiracetam	žiadny	žiadny
Oxkarbazepín	žiadny	žiadny (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	žiadny
Fenytoín	AUC 21 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	žiadny ^a AUC 20 % ↑ ^a C_{max} 20 % ↑
Pregabalín	žiadne údaje	žiadny
Topiramát	žiadny	žiadny
Kyselina valproová	žiadny	žiadny
Zonisamid	žiadne údaje	žiadny

^a na základe štúdie zahŕňajúcej podávanie superterapeutických dávok brivaracetamu 400 mg/deň

Karbamazepín

Brivaracetam je stredne účinný reverzibilný inhibítor epoxidovej hydrolázy vyvolávajúci zvýšenú koncentráciu karbamazepín-epoxidu, aktívneho metabolitu karbamazepínu. V kontrolovaných klinických štúdiách sa plazmatická koncentrácia karbamazepín-epoxidu zvýšila v priemere o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou pri dávkach brivaracetamu zodpovedajúcich 50 mg/deň, 100 mg/deň a

200 mg/deň. Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká. Neprejavil sa žiadny aditívny účinok brivaracetamu a valproátu na AUC pri epoxide karbamazepínu.

Perorálne kontraceptíva

Súčasné podávanie brivaracetamu (100 mg/deň) spolu s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovplyvňovalo farmakokinetiku žiadnej látky. Keď bol brivaracetam v dávke 400 mg/deň (dvojnásobok odporúčanej maximálnej dennej dávky) súbežne podávaný s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bolo pozorované zníženie AUC estrogénu o 27 % a zníženie AUC progestínu o 23 %, a to bez dopadu na potlačenie ovulácie. Všeobecne nenastala žiadna zmena v profiloch koncentrácií v čase u endogénnych markerov estradiolu, progesterónu, luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári by mali so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú brivaracetam (pozri Gravidita) prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu.

Ak sa žena rozhodne otehotnieť, užívanie brivaracetamu sa má dôkladne prehodnotiť.

Gravidita

Riziko spojené s epilepsiou a s antiepileptikami všeobecne

Pre všetky antiepileptiká bolo preukázané, že u potomkov liečených žien s epilepsiou je prevalencia malformácií dvakrát až trikrát vyššia, ako je približne 3% výskyt malformácií v bežnej populácii. V liečenej populácii bol pozorovaný nárast malformácií pri polyterapii, ale rozsah, za ktorý zodpovedá liečba a/alebo základné ochorenie, nebol objasnený. Prerušenie antiepileptickej liečby môže viesť k exacerbácii ochorenia, ktoré môže poškodiť matku a plod.

Riziko spojené s brivaracetamom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití brivaracetamu u tehotných žien. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o placentárnom transfere u ľudí, ale brivaracetam rýchlo prechádza placentou u potkanov (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny teratogénny potenciál brivaracetamu (pozri časť 5.3).

Brivaracetam bol použitý v klinických štúdiách ako prídavná liečba a keď bol používaný spoločne s karbamazepínom, viedol k nárastu koncentrácie aktívneho metabolitu karbamazepín-epoxidu závislého na dávke (pozri časť 4.5). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie klinického významu tohto účinku v tehotenstve.

Z preventívnych dôvodov sa brivaracetam nemá užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je klinicky nevyhnutné (v prípade, ak prínos pre matku jednoznačne prevyšuje potenciálne riziko pre plod).

Dojčenie

U ľudí sa brivaracetam vylučuje do materského mlieka. Je potrebné sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť podávanie brivaracetamu, pričom je potrebné zhodnotiť prínos lieku pre matku.

V prípade súčasného podávania brivaracetamu a karbamazepínu by sa mohlo množstvo karbamazepín-epoxidu vylučovaného do materského mlieka zvýšiť. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie klinického významu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u ľudí. U potkanov nebol pri liečbe brivaracetamom pozorovaný žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brivaracetam má zanedbateľný alebo malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na možnú rozdielnú individuálnu citlivosť môžu niektorí pacienti pociťovať somnolenciu, závrat alebo iné príznaky súvisiace s centrálnym nervovým systémom (CNS). Pacienti majú byť poučení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, kým sa neoboznámia s účinkami brivaracetamu na svoju schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (>10%) pri liečbe brivaracetamom boli somnolencia (14,3 %) a závrat (11,0 %). Boli miernej až strednej intenzity. Somnolencia a únava boli hlásené vo vyššej miere pri zvyšujúcej sa dávke.

Frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bola 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientov randomizovaných na užívanie brivaracetamu v príslušnej dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň, a 1,7 % u pacientov randomizovaných na užívanie placeba. Nežiaducim účinkom, ktorý viedol najčastejšie k ukončeniu liečby brivaracetamom, boli závrat (0,8 %) a kŕč (0,8 %).

Zoznam nežiaducich účinkov zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré boli identifikované na základe prehľadu bezpečnostnej databázy troch klinických štúdií s pevnou dávkou, kontrolovaných placebom u jedincov vo veku ≥ 16 rokov, podľa tried orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky z klinických štúdií
Infekcie a nákazy	časté	chrípka
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	neutropénia
Poruchy imunitného systému	menej časté	hypersenzitívne reakcie typu I
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	časté	depresia, anxieta, insomnie, iritabilita
	menej časté	samovražedné myšlienky, psychotická porucha, agresivita, agitovanosť
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat, somnolencia
	časté	kŕč, vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	infekcia horných ciest dýchacích, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, vracanie, zápcha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia bola hlásená u 0,5 % (6/1 099) pacientov s brivaracetamom a u 0 % (0/459) pacientov s placebom. Štyria z týchto jedincov mali znížený počet neutrofilov vo východiskovom stave a po zahájení liečby brivaracetamom došlo k ďalšiemu zníženiu počtu neutrofilov. Žiadny z týchto 6 prípadov neutropénie nebol závažný, nevyžadoval špecifickú liečbu, ani nevedol k ukončeniu liečby brivaracetamom a žiadny nemal pridružené infekcie.

Samovražedné myšlienky boli hlásené u 0,3 % (3/1 099) pacientov s brivaracetamom a u 0,7 % (3/459) pacientov s placebom. V krátkodobých klinických štúdiách s brivaracetamom u pacientov s epilepsiou nedošlo k žiadnemu prípadu dokonanej samovraždy a k pokusu o samovraždu, avšak obidve boli hlásené v otvorených predĺžených štúdiách (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie spojené s vnútrožilovým podaním sa všeobecne zdajú byť podobné tým, ktoré pozorované pri perorálnom podaní. Intravenózne podávanie bolo spojené s bolesťou mieste aplikácie u 2,8 % pacientov.

V priebehu klinického vývoja boli u malého počtu pacientov s brivaracetamom (9/3022) hlásené reakcie pripomínajúce hypersenzitívne reakcie typu I.

Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti brivaracetamu pozorovaný u detí vo veku od 1 mesiaca bol v súlade s profilom bezpečnosti pozorovaným u dospelých. V otvorených, nekontrolovaných, dlhodobých štúdiách bola suicidálna ideácia hlásená u 4,7 % pediatrických pacientov (u hodnotených pediatrických pacientov od 6 rokov, častejšia u dospievajúcich pacientov) v porovnaní s 2,4 % u dospelých pacientov a poruchy správania boli hlásené u 24,8 % pediatrických pacientov v porovnaní s 15,1 % u dospelých pacientov. Väčšina udalostí mala miernu alebo stredne závažnú intenzitu, nebola závažná a nevedla k prerušeniu skúšanej liečby. Ďalšou nežiaducou reakciou hlásenou u detí bola psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

U detí vo veku od 1 mesiaca do < 4 rokov neboli identifikované žiadne špecifické vzorce nežiaducich udalostí (AE) v porovnaní so skupinami starších pediatrických pacientov. V tejto vekovej skupine neboli pozorované žiadne dôležité údaje týkajúce sa bezpečnosti, ktoré by identifikovali zvýšenú mieru výskytu konkrétnej nežiaducej udalosti. Keďže údaje dostupné u detí mladších ako 2 roky sú obmedzené, brivaracetam nie je v tomto vekovom rozmedzí indikovaný. Sú k dispozícii obmedzené klinické údaje u novorodencov.

Starší pacienti

Zo 130 starších jedincov zahrnutých do fázy 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsiou) bolo 100 vo veku 65-74 rokov a 30 vo veku 75-84 rokov. Bezpečnostný profil u starších pacientov sa zdá byť podobný ako je bezpečnostný profil pozorovaný u mladších dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,
Kvetná ul. 11,
SK-825 08 Bratislava 26,
Tel: + 421 2 507 01 206,
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Príznaky

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s predávkovaním brivaracetamu u ľudí. U zdravých jedincov, ktorí užili jednotlivú dávku 1 400 mg brivaracetamu, bola hlásená somnolencia a závrat. Po uvedení lieku na trh boli pri predávkovaní brivaracetamom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: nevoľnosť, závrat, porucha rovnováhy, úzkosť, únava, podráždenosť, agresivita, nespavosť, depresia a samovražedné myšlienky. Vo všeobecnosti boli nežiaduce reakcie spojené s predávkovaním brivaracetamom v súlade so známymi nežiaducimi reakciami.

Liečba predávkovania

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie brivaracetamom. Liečba predávkovania zahŕňa všeobecné podporné opatrenia. Keďže sa močom vylučuje menej ako 10 % brivaracetamu, neočakáva sa, že by hemodialýza významne zvýšila klírens brivaracetamu (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX23

Mechanizmus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokú a selektívnu afinitu k 2A proteínu synaptických vezikúl (SV2A), transmembránový glykoproteín bol nájdený na presynaptickej úrovni v neurónoch a v endokrinných bunkách. Hoci presnú úlohu tohto proteínu je potrebné ešte objasniť, bolo preukázané, že moduluje exocytózu neurotransmiterov. Predpokladá sa, že väzba na SV2A predstavuje primárny mechanizmus antikonvulzívnej aktivity brivaracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť brivaracetamu v prídavnej terapii parciálnych záchvatov (partial onset seizures-POS) bola stanovená v 3 randomizovaných dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách s fixnou dávkou u jedincov vo veku 16 rokov a starších. Denná dávka brivaracetamu sa v týchto štúdiách pohybovala v rozmedzí 5 až 200 mg/deň. Všetky štúdie začínali základnou periódou trvajúcou 8 týždňov, nasledovanou 12 týždňov trvajúcou liečebnou periódou bez titrácie v zmysle zvyšovania dávky. 1 558 pacientov dostávalo liek zo štúdie, z toho 1 099 dostávalo brivaracetam. Kritériá pre zaradenie do štúdie vyžadovali, aby mali pacienti nekontrolované parciálne záchvaty napriek liečbe buď 1 alebo 2 súbežne podávanými antiepileptikami. Podmienkou bolo, aby pacienti prekonal najmenej 8 parciálnych záchvatov počas základnej periódy. Primárnymi koncovými ukazovateľmi pri štúdiu fázy 3 bolo percento zníženia frekvencie POS oproti placebo a pomer respondérov s dosiahnutou 50 % odpoveďou založenou na 50 % znížení frekvencie POS od východiskového stavu.

Najčastejšie užívanými antiepileptikami na začiatku štúdie boli karbamazepín (40,6 %), lamotrigín (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepín (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoín (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián východiskovej frekvencie záchvatov vo všetkých 3 štúdiách bol 9 záchvatov v priebehu 28 dní. Pacienti mali epilepsiu v priemere približne 23 rokov.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2. Celkovo bol brivaracetam účinný pri prídavnej terapii parciálnych záchvatov u pacientov vo veku 16 rokov a starších v dávke medzi 50 mg/deň a

200 mg/deň.

Tabuľka 2: Kľúčové výsledky účinnosti pre frekvenciu parciálnych záchvatov v priebehu 28 dní

Štúdia	Placebo	Brivaracetam		
		*štatisticky významné (hodnota p)		
		50 mg/deň	100 mg/deň	200 mg/deň
Štúdia N01253 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	22,0 (p=0,004)	~	~
Štúdia N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Štúdia N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Dosiahnutie 50% odpovede respondéra	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)
Medián percentuálneho zníženia oproti východiskovému stavu				

n = randomizovaní pacienti, ktorí dostali najmenej 1 dávku liečiva v štúdiu

~ dávka nebola študovaná

* štatisticky významné

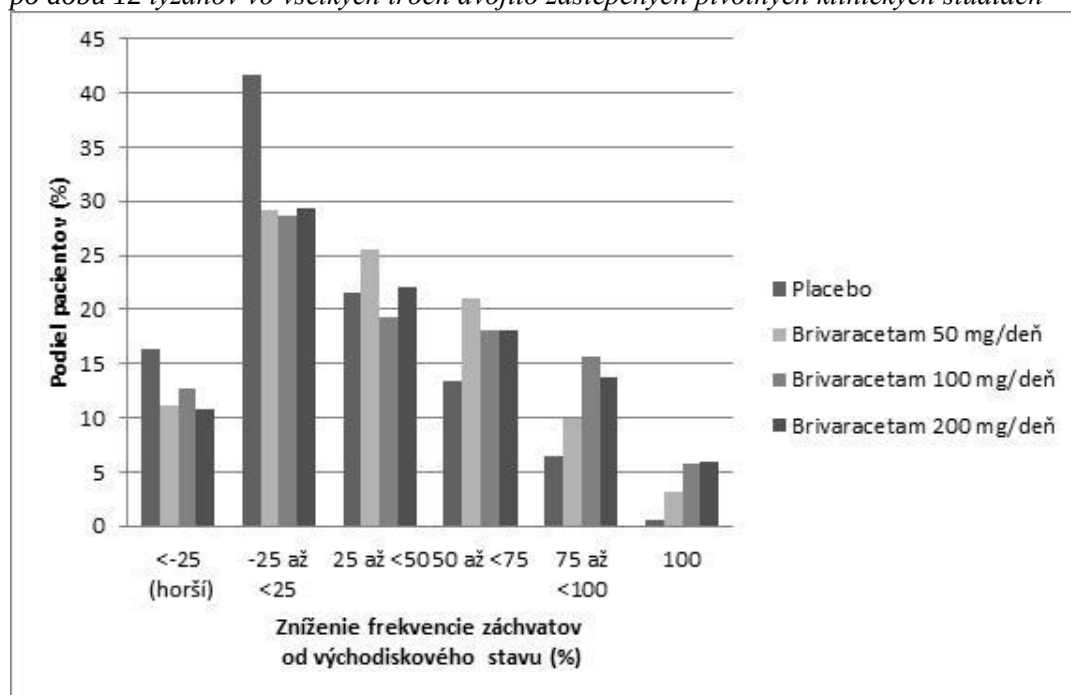
⁽¹⁾ Približne 20 % pacientov dostávalo súbežne levetiracetam

⁽²⁾ Primárny výsledok pre N01252 nedosiahol štatistickú významnosť na základe sekvenčného skúšania. Dávka 100 mg/deň bola nominálne významná.

V klinických štúdiách bolo zníženie frekvencie záchvatov vyššie oproti placebo pri dávke 100 mg/deň ako pri dávke 50 mg/deň. Na rozdiel od zvýšenia výskytu somnolencie a únavy v závislosti na dávke, mal brivaracetam pri dávke 50 mg/deň a 100 mg/deň podobný bezpečnostný profil vrátane nežiaducich účinkov so vzťahom k CNS a pri dlhodobom užívaní.

Obrázok 1 ukazuje percento pacientov (s výnimkou pacientov súbežne užívajúcich levetiracetam) podľa kategórie zníženia frekvencie POS v priebehu 28 dní od východiskového stavu vo všetkých 3 štúdiách. Pacienti s viac ako 25 % zvýšením parciálnych záchvatov sú uvedení úplne naľavo ako „horší“. Pacienti so zlepšením percentuálneho zníženia frekvencie POS od východiskového stavu sú uvedení v 4 kategóriách napravo. Percento pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie záchvatov bolo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pre placebo, zodpovedajúce 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň.

Obrázok 1: Podiel pacientov s brivaracetamom a placebom podľa kategórie odpovedi záchvatov po dobu 12 týždňov vo všetkých troch dvojito zaslepených pivotných klinických štúdiách



V súhrnnej analýze troch pivotných klinických štúdií neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti (merané ako 50 % odpoveď respondentov) v rozmedzí dávok 50 mg/deň až 200 mg/deň, keď je brivaracetam kombinovaný s antiepileptikami vyvolávajúcimi alebo nevyvolávajúcimi indukciu enzýmov.

V klinických štúdiách dosiahlo stav bez záchvatov 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientov s brivaracetamom v dávke zodpovedajúcej 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň a to v priebehu liečebnej periódy v trvaní 12 týždňov v porovnaní s 0,5 % (2/418) pacientov s placebom. Zlepšenie mediánu percentuálneho zníženia frekvencie záchvatov od začiatku liečby za 28 dní bolo pozorované u pacientov s typom záchvatov IC (sekundárne generalizované tonicko-klonické záchvaty)

vo východiskovom stave, liečených brivaracetamom (66,6 % (n=62), 61,2% (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientov s brivaracetamom v zodpovedajúcej dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň v porovnaní s placebom 33,3 % (n=115)).

Účinnosť brivaracetamu v monoterapii nebola ešte stanovená. Použitie brivaracetamu v monoterapii sa neodporúča.

Liečba levetiracetamom

V 2 randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 sa levetiracetam podával ako súbežné antiepileptikum u asi 20 % pacientov. Aj keď je počet jedincov limitovaný, neboľ u pacientov, ktorí súbežne užívali levetiracetam, pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebu, ktorý by reflektoval kompetíciu vo väzbovom mieste SVA2. Neboli zistené žiadne ďalšie okolnosti týkajúce sa bezpečnosti a znášanlivosti.

V 3. štúdií vopred špecifikovaná analýza preukázala účinnosť oproti placebu pre dávky 100 mg/deň a 200 mg/deň u pacientov predtým užívajúcich levetiracetam. Nižšia účinnosť pozorovaná u týchto pacientov v porovnaní s pacientmi neužívajúcimi levetiracetam bola pravdepodobne dôsledkom užívania vyššieho počtu predchádzajúcich antiepileptík a vyššej východiskovej hodnoty frekvencie záchvatov.

Starší pacienti (65 rokov a starší)

Tri pivotné, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické štúdie zahŕňali 38 pacientov vo veku 65 až 80 rokov. Aj keď sú údaje obmedzené, účinnosť bola porovnateľná s účinnosťou u mladších jedincov.

Otvorené predĺžené štúdie

Vo všetkých štúdiách bolo zaradených do dlhodobých, otvorených, predĺžených štúdií 81,7 % pacientov, ktorí dokončili randomizované štúdie. Od vstupu do randomizovaných štúdií bolo 5,3 % jedincov s brivaracetamom po dobu 6 mesiacov (n=1500) bez záchvatov v porovnaní s 4,6 % a 3,7 % u jedincov exponovaných po dobu 12 mesiacov (n=1188) a 24 mesiacov (n=847). Nakoľko však vysoké percento jedincov (26 %) prerušilo liečbu v otvorených štúdiách z dôvodu nedostatočnej účinnosti, mohlo dôjsť ku skresleniu, nakoľko jedinci, ktorí zostali v štúdií, reagovali lepšie ako tí, ktorí ju predčasne ukončili. U pacientov, ktorí boli sledovaní v otvorených predĺžených štúdiách po dobu až 8 rokov, bol bezpečnostný profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebom kontrolovaných klinických štúdiách.

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov majú parciálne záchvaty podobnú patofyziológiu ako u dospelých pacientov. Podľa skúseností s liekmi na liečbu epilepsie výsledky štúdií účinnosti vykonávaných u dospelých pacientov možno extrapolovať u detí smerom nadol až do veku 2 rokov za predpokladu, že sa stanovia adaptácie pediatrických dávok a preukáže sa bezpečnosť (pozri časti 5.2 a 4.8). Dávky u pacientov vo veku od 2 rokov boli definované adaptáciami dávok podľa telesnej hmotnosti, ktoré boli stanovené tak, aby sa dosiahli podobné plazmatické koncentrácie, ako sú pozorované u dospelých pacientov užívajúcich účinné dávky (časť 5.2).

Do dlhodobej, nekontrolovanej, otvorenej štúdie bezpečnosti boli zaradené deti (vo veku od 1 mesiaca do menej ako 16 rokov), ktoré pokračovali v liečbe po dokončení štúdie FK (pozri časť 5.2), deti, ktoré pokračovali v liečbe po dokončení štúdie bezpečnosti pri i.v. (intravenóznom) podávaní, a deti priamo zaradené do štúdie bezpečnosti. Deti, ktoré boli priamo zaradené, užívali začiatočnú dávku brivaracetamu 1 mg/kg/deň a podľa odpovede a znášanlivosti sa dávka zvýšila až na 5 mg/kg/deň zdvojnásobením dávky v týždenných intervaloch. Žiadne dieťa neužívalo dávku vyššiu ako 200 mg/deň. U detí s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou bola začiatočná dávka brivaracetamu 50 mg/deň a podľa odpovede a znášanlivosti sa dávka zvyšovala po 50 mg/deň týždenne maximálne na 200 mg/deň.

Zo súhrnných údajov z otvorených štúdií zameraných na bezpečnosť a FK v adjuvantnej liečbe 186 detí s POS vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov užívalo brivaracetam, pričom 149 bolo liečených po dobu ≥ 3 mesiacov, 138 z nich bolo liečených po dobu ≥ 6 mesiacov, 123 po dobu ≥ 12 mesiacov, 107 po dobu ≥ 24 mesiacov a 90 z nich bolo liečených po dobu ≥ 36 mesiacov.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s brivaracetamom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s epilepsiou s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití u pediatrickej populácie pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam filmom obalené tablety, perorálny roztok a roztok na intravenóznou injekciu vykazujú identickú AUC, zatiaľ čo maximálna plazmatická koncentrácia je mierne vyššia po intravenóznom podaní. Brivaracetam vykazuje lineárnu a na čase nezávislú farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou a ďalej úplnú absorpciu, nízku väzbu na proteíny, renálnu exkréciu po rozsiahlej biotransformácii a farmakologicky inaktívne metabolity.

Absorpcia

Brivaracetam sa rýchlo a úplne absorbuje po perorálnom podaní a absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Medián $t_{\max}$ pre tablety užívané bez jedla je 1 hodina (rozsah $t_{\max}$ je 0,25 až 3 hod.).

Súčasné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku spomalilo rýchlosť absorpcie (medián $t_{\max}$ 3 h) a znížilo maximálnu plazmatickú koncentráciu (37 % pokles) brivaracetamu, pričom rozsah absorpcie zostal nezmenený.

Distribúcia

Brivaracetam sa slabo viaže (≤ 20 %) na plazmatické proteíny. Distribučný objem je 0,5 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému množstvu telesnej vody.

Bunkové membrány sú pre brivaracetam vysoko permeabilné z dôvodu jeho lipofilie (log P).

Biotransformácia

Brivaracetam je primárne metabolizovaný hydrolýzou svojej amidovej časti za vzniku zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny (približne 60 % eliminácie) a sekundárne hydroxyláciou propylového vedľajšieho reťazca (približne 30 % eliminácie). Hydrolýza amidovej časti, ktorá vedie k vzniku metabolitu povahy karboxylovej kyseliny (34 % dávky v moči) je podporovaná pečňovou a mimopečňovou amidázou. *In vitro* je hydroxylácia brivaracetamu sprostredkovaná v prvom rade CYP2C19. Obidva metabolity sú ďalej metabolizované za vzniku bežnej hydroxylovej kyseliny, ktorá vzniká prevažne hydroxyláciou postranného propylového reťazca metabolitu kyseliny karboxylovej (hlavne prostredníctvom CYP2C9). *In vivo* u ľudí s neúčinnou mutáciou CYP2C19, sa tvorba hydroxymetabolitu znižuje 10x, zatiaľ čo samotný brivaracetam sa zvyšuje o 22 % alebo 42 % u jedincov s jednou alebo s obidvoma mutovanými alelami. Tri metabolity nie sú farmakologicky aktívne.

Eliminácia

Brivaracetam je primárne eliminovaný metabolizáciou a vylučovaním močom. Viac ako 95 % dávky, vrátane metabolitov, sa vylučuje močom v priebehu 72 hodín po užití. Menej ako 1 % dávky sa vylučuje stolicou a menej ako 10 % brivaracetamu sa vylučuje bez zmeny močom. Terminálny plazmatický polčas ($t_{1/2}$) je približne 9 hodín. Celkový plazmatický klírens bol u pacientov odhadnutý na 3,6 l/hod.

Linearita

Farmakokinetika je úmerná dávke od 10 mg do najmenej 600 mg.

Interakcie s liekmi

Brivaracetam je eliminovaný viacerými cestami, vrátane vylučovania obličkami, na CYP nezávislou hydrolýzou a CYP sprostredkovanou oxidáciou. *In vitro*, brivaracetam nie je substrátom ľudského P-glykoproteínu (P-gp), proteínom rezistentným na viacpočetné lieky (MRP – multidrug resistance proteins)

1 a 2 a pravdepodobne ani organickým transportérom aniónu polypeptidu 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3. Testy *in vitro* ukázali, že metabolizmus brivaracetamu by nemal byť významne ovplyvnený CYP inhibítormi (napr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4).

In vitro, brivaracetam nebol inhibítorom CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani transportérom P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro*, brivaracetam neindukoval CYP1A2.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

V štúdiu u starších pacientov (vo veku 65 až 79 rokov; s klírensom kreatinínu 53 až 98 ml/min/1,73 m²), ktorí užívali brivaracetam v dávke 400 mg/deň s podávaním 2x denne, bol plazmatický polčas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny vo veku 65 až 75 rokov a 9,3 hodiny u skupiny >75 rokov.

Plazmatický klírens rovnovážneho stavu brivaracetamu bol podobný (0,76 ml/min/kg) ako u mladých zdravých mužov (0,83 ml/min/kg) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Štúdia u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min/1,73 m² bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu bola stredne zvýšená (+21%) voči zdravým jedincom zatiaľ čo AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny boli zvýšené 3x, 4x, a 21x (v uvedenom poradí). Renálny klírens týchto neaktívnych metabolitov bol znížený 10x. Metabolit hydroxykyseliny v predklinických štúdiách nevyvolal žiadne obavy zo strany bezpečnosti. Brivaracetam nebol študovaný u pacientov liečených hemodialýzou (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia u jedincov s cirhózou pečene (Child-Pugh triedy A, B, a C) preukázala podobné zvýšenie pre expozíciu brivaracetamu bez ohľadu na závažnosť ochorenia (50 %, 57 % a 59 %) v pomere k zodpovedajúcim zdravým jedincom (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

Bol odhadnutý 40 % pokles plazmatickej koncentrácie rovnovážneho stavu v rozsahu telesnej hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však nie je považované za klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike brivaracetamu.

Pohlavie

Nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike brivaracetamu medzi pohlaviami.

Rasa

Farmakokinetika brivaracetamu nebola významne ovplyvnená rasou (kaukazská, ázijská) pri farmakokinetickom populačnom modelovaní u pacientov s epilepsiou. Počet pacientov s iným etnickým pôvodom bol obmedzený.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

EC50 (plazmatická koncentrácia brivaracetamu zodpovedajúca 50 % maximálneho účinku) bola odhadnutá na 0,57 mg/l. Táto plazmatická koncentrácia je mierne nad mediánom expozície po podávaní brivaracetamu v dávkach 50 mg/deň. Ďalšie zníženie frekvencie záchvatov sa dostavuje pri zvýšení dávky na 100 mg/deň a dosahuje stabilizovaný stav pri dávke 200 mg/deň.

Pediatrická populácia

Vo farmakokinetickej štúdii s 3-týždňovým hodnotiacim obdobím a s týždennou fixnou 3-stupňovou titráciou smerom nahor s použitím perorálneho roztoku brivaracetamu bolo hodnotených 99 jedincov vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov. Brivaracetam bol podávaný v týždenných zvýšených dávkach približne 1 mg/kg/deň, 2 mg/kg/deň a 4 mg/kg/deň. Všetky dávky sa upravili podľa telesnej hmotnosti a neprekročili maximum 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň. Na konci hodnotiaceho obdobia mohli jedinci spĺňať podmienky pre vstup do štúdie s dlhodobým ďalším sledovaním pokračujúc vo svojej naposledy užíwanej dávke (pozri časť 4.8). Preukázalo sa, že plazmatické koncentrácie sú úmerné dávke vo všetkých vekových skupinách. Farmakokinetické populačné modelovanie sa vykonalo na základe malého množstva údajov o plazmatickej koncentrácii, ktoré boli zhromaždené v rámci 3-týždňovej štúdie FK a prebiehajúcej štúdie s dlhodobým ďalším sledovaním. Do analýzy bolo zahrnutých 232 pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 2 mesiacov do 17 rokov. Táto analýza ukázala, že dávky 5,0 mg/kg (telesná hmotnosť 10 – 20 kg) a 4,0 mg/kg/deň (telesná hmotnosť 20 – 50 kg) vedú k rovnakej priemernej plazmatickej koncentrácii rovnovážneho stavu ako u dospelých užívajúcich 200 mg/deň. Odhadovaný plazmatický klírens bol 0,96 l/h; 1,61 l/h; 2,18 l/h a 3,19 l/h u detí s telesnou hmotnosťou 10 kg, 20 kg, 30 kg a 50 kg v uvedenom poradí. Pre porovnanie, plazmatický klírens bol odhadnutý na 3,58 l/h u dospelých pacientov (s telesnou hmotnosťou 70 kg).

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u novorodencov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti mali prevládajúce účinky súvislosť s CNS (najmä prechodná depresia CNS a zníženie spontánnej pohybovej aktivity) a boli pozorované pri násobkoch (vyšších než 50x) farmakologicky účinnej dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Brivaracetam neovplyvnil učenie a funkciu pamäte.

Nálezy, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u psov pri expozícii podobnej ako pri klinickej plazmatickej AUC, boli hepatotoxické účinky (hlavne porfýria). Toxikologické údaje zhromaždené o brivaracetame a o štrukturálne príbuzných látkach ale ukazujú, že sa pečenné zmeny u psov vyvinuli prostredníctvom mechanizmov nerelevantných pre ľudí. Žiadne nežiaduce zmeny na pečeni neboli pozorované u potkanov a opíc po dlhodobom podávaní brivaracetamu s expozíciou zreteľne prevyšujúcu AUC expozíciu 5 až 42x. CNS príznaky u opíc (vyčerpanosť, strata rovnováhy, nemotorné pohyby) sa vyskytli pri 64-násobkoch klinickej C_{max} . Tieto účinky boli menej zrejme v priebehu času.

Štúdie genotoxicity nepreukázali žiadnu mutagénnu alebo klastogénnu aktivitu. Štúdie kancerogenity u potkanov nepreukázali žiadny onkogénny potenciál, zatiaľ čo zvýšený výskyt hepatocelulárnych nádorov u samcov myší je považovaný za dôsledok známeho negenotoxického fenoménu, známeho u hlodavcov, ktorého mechanizmus účinku sa vzťahuje k indukcii pečenných enzýmov, podobnej ako po fenobarbitále.

Brivaracetam neovplyvnil fertilitu samíc ani samcov, nepreukázal sa žiadny teratogénny potenciál u potkanov alebo králikov. Embryotoxicita bola pozorovaná u králikov pri dávke brivaracetamu toxickej pre matky s expozíciou 8x vyššou než klinická AUC expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke. U potkanov bolo preukázané, že brivaracetam ľahko prestupuje placentou a je vylučovaný do materského mlieka u laktujúcich samíc potkanov v koncentráciách podobných plazmatickým koncentráciám u matiek.

Brivaracetam u potkanov nepreukázal žiadny potenciál na závislosť.

Štúdie u nedospelých zvierat

U nedospelých potkanov expozičné hladiny 6-násobnej až 15-násobnej klinickej AUC expozície brivaracetamu pri maximálnej odporúčanej dávke vyvolali vývojové nežiaduce účinky (napr. mortalitu, klinické príznaky, zníženie telesnej hmotnosti a nižšiu hmotnosť mozgu). Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na funkciu CNS, žiadne neuropatologické a histopatologické vyšetrenia mozgu. U nedospelých psov boli brivaracetamom indukované zmeny pri dávke 100 mg/kg/deň spojené s 6-násobným zvýšením hladín AUC, podobným zmenám pozorovaným u dospelých zvierat. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky v štandardných ukazovateľoch vývoja alebo maturácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

trihydrát octanu sodného
kyselina octová 99 % (na úpravu pH)
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Zistilo sa, že po zriedení je injekčný/infúzny roztok brivaracetamu fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný pri miešaní s rozpúšťadlami uvedenými v časti 6.6 po dobu 24 hodín a pri uchovávaní v PVC alebo polyolefinových vakoch pri teplote až do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania po otvorení pred použitím sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie lieku po jeho nariedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

6 ml v sklenených injekčných liekovkách (typu I) so silikónovou brómbutylovou gumenou zátkou a Al/polypropylénovým odtrhávacím viečkom. Každá injekčná liekovka na jednorazové použitie obsahuje extrahovateľný objem minimálne 5 ml injekčného/infúzneho roztoku.

Jedna škatuľka obsahuje 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek je iba na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.
Liek s výskytom častíc alebo zmenou farby sa nesmie použiť.
Injekčný/infúzny roztok brivaracetamu je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný pri miešaní s nasledujúcimi rozpúšťadlami:

Rozpúšťadlá:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekciu
- roztok glukózy 50 mg/ml (5%) na injekciu
- Ringerov roztok s laktátom na injekciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1073/022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. január 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. október 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/02/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>