SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Brivaracetam Teva 10 mg
Brivaracetam Teva 25 mg
Brivaracetam Teva 50 mg
Brivaracetam Teva 75 mg
Brivaracetam Teva 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Brivaracetam Teva 10 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg brivaracetamu.
Brivaracetam Teva 25 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg brivaracetamu.
Brivaracetam Teva 50 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg brivaracetamu.
Brivaracetam Teva 75 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg brivaracetamu.
Brivaracetam Teva 100 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg brivaracetamu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 40,32 mg laktózy.
Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 100,80 mg laktózy.
Každá 50 mg filmom obalená tableta obsahuje 201,60 mg laktózy.
Každá 75 mg filmom obalená tableta obsahuje 302,40 mg laktózy.
Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 403,20 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Brivaracetam Teva 10 mg sú biele až takmer biele, okrúhle, filmom obalené tablety, s priemerom 4,9 mm a s označením „10“ na jednej strane a „TV“ na druhej strane.

Brivaracetam Teva 25 mg sú svetlosivé až sivé, oválne, filmom obalené tablety, s rozmermi 8,8 mm x 4,9 mm a s označením „25“ na jednej strane a „TV“ na druhej strane.

Brivaracetam Teva 50 mg sú svetložlté až žlté, oválne, filmom obalené tablety, s rozmermi 11,6 mm x 6,5 mm a s označením „50“ na jednej strane a „TV“ na druhej strane.

Brivaracetam Teva 75 mg sú svetlofialové až fialové, oválne, filmom obalené tablety, s rozmermi 12,9 mm x 7,2 mm a s označením „75“ na jednej strane a „TV“ na druhej strane.

Brivaracetam Teva 100 mg sú svetlozelenosivé až zelenosivé, oválne, filmom obalené tablety, s rozmermi 14,4 mm x 8 mm a s označením „100“ na jednej strane a „TV“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Brivaracetam Teva je indikovaný ako prídavná liečba 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

Brivaracetam Teva je dostupný ako 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg a 100 mg filmom obalené tablety.

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

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

Odporúčaná začiatočná 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 začiatočná dávka je buď 50 mg/deň alebo 100 mg/deň na základe posúdenia lekárom požadovaného zníženia záchvatov oproti potenciálnym nežiaducim účinkom. 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 začiatočná 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 mg/deň do 200 mg/deň.

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg
Odporúčaná začiatočná 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 mg/kg/deň do 4 mg/kg/deň.

Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg
Odporúčaná začiatočná 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 mg/kg/deň do 5 mg/kg/deň.

Zabudnutá dávka
Ak pacienti zabudnú užiť jednu alebo viac dávok, odporúča sa užiť jednu dávku hneď, ako si spomenú a nasledujúcu dávku užiť vo zvyčajnom čase ráno alebo večer. To môže zabrániť poklesu plazmatickej koncentrácie brivaracetamu pod hladinu účinnosti, a tým opätovnému vzniku 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). Pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek podstupujúcim dialýzu sa podávanie brivaracetamu neodporúča vzhľadom na nedostatok údajov. Na základe údajov u dospelých pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek. 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 pri všetkých štádiách poruchy funkcie pečene odporúčajú nasledujúce upravené dávky podávané v 2 rozdelených dávkach s odstupom približne 12 hodín (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 nebola doteraz stanovená.
V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Brivaracetam Teva filmom obalené tablety sa majú užívať perorálne, prehĺtať celé a zapíjať tekutinou a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

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, vrátane brivaracetamu, boli pri niekoľkých indikáciách hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Metaanalýza 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 prejavy 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).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR)

V súvislosti s liečbou brivaracetamom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky a starostlivo ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, brivaracetam sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pomocné látky

Intolerancia laktózy
Brivaracetam Teva filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka
Brivaracetam Teva filmom obalené tablety 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

Súbežná liečba s levetiracetamom
V klinických štúdiách, aj keď počet bol obmedzený, nebol pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebu u pacientov súbežne užívajúcich levetiracetam. Neboli pozorované žiadne ďalšie obavy ohľadne bezpečnosti alebo znášanlivosti (pozri časť 5.1).

Interakcie s alkoholom
V štúdii farmakokinetickej a farmakodynamickej interakcie medzi brivaracetamom v jednorazovej dávke 200 mg a kontinuálnou infúziou etanolu 0,6 g/l u zdravých osôb nenastala žiadna farmakokinetická interakcia, ale brivaracetam približne zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkcie, pozornosť a pamäť. Užívanie Brivaracetamu Teva 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 hydrolýza nezávislá od CYP. 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 znížilo súbežné podávanie silného induktora enzýmov rifampicínu (600 mg/deň po dobu 5 dní) plochu pod krivkou (AUC) brivaracetamu o 45 %. Predpisujúci lekári musia zvážiť úpravu dávky brivaracetamu u pacientov, u ktorých sa začína alebo ukončuje liečba rifampicínom.

Antiepileptiká so silnou indukciou enzýmov
Plazmatické koncentrácie brivaracetamu klesajú pri súbežnom podávaní s antiepileptikami silne indukujúcimi enzýmy (karbamazepín, fenobarbital, fenytoín), nie je však potrebná žiadna úprava dávky (pozri tabuľku 1).

Iné induktory enzýmov
Očakáva sa, že iné silné induktory enzýmov (ako ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môžu tiež znížiť systémovú expozíciu brivaracetamu. Preto začatie 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 OAT3.

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 placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy 2-3 a v špecifických 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 verzus čas ako "AUC", maximálna pozorovaná koncentrácia ako "C_{max}").

Tabuľka 1: Farmakokinetické interakcie medzi brivaracetamom a inými antiepileptikami

Súbežne podávané antiepileptikum	**Vplyv antiepileptika na koncentráciu brivaracetamu v plazme**	**Vplyv brivaracetamu na koncentráciu antiepileptika 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
Lakózamid	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 suprateraputických 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 50 mg/deň, 100 mg/ deň a 200 mg/deň, v uvedenom poradí. Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká. Neprejavil sa žiadny aditívny účinok brivaracetamu a valproátu na AUC pri epoxide karbamazepínu.

Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie brivaracetamu (100 mg/deň) spolu s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovplyvňovalo farmakokinetiku žiadnej z týchto látok. 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), folikulostimulačného hormónu (FSH) a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (*sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári majú so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú Brivaracetam Teva, prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu (pozri Gravidita).
Ak sa žena rozhodne otehotnieť, užívanie Brivaracetamu Teva 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, v akom je za to zodpovedná liečba a/alebo základné ochorenie, nebol objasnený. Prerušenie antiepileptickej liečby môže viesť k exacerbácii ochorenia, čo môže byť škodlivé pre 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 prenose u ľudí, ale preukázalo sa, že 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 pri jeho použití s karbamazepínom vyvolal nárast koncentrácie aktívneho metabolitu karbamazepín-epoxidu závislý od dávky (pozri časť 4.5). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie klinického významu tohto účinku v tehotenstve.

Ako preventívne opatrenie sa Brivaracetam Teva nemá užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je klinicky nevyhnutné (t. j. ak prínos pre matku jednoznačne prevyšuje potenciálne riziko pre plod).

Dojčenie
U ľudí sa brivaracetam vylučuje do materského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Brivaracetamom Teva sa má urobiť po zvážení prínosu lieku pre matku. V prípade súbežného podávania Brivaracetamu Teva a karbamazepínu sa môže 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 Ovplyvnenie 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.

Miera 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. Nežiaducimi reakciami, ktoré viedli najčastejšie k ukončeniu liečby brivaracetamom, boli závrat (0,8 %) a kŕč (0,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré boli identifikované na základe preskúmania bezpečnostnej databázy troch placebom kontrolovaných klinických štúdií s fixnou dávkou u účastníkov vo veku ≥ 16 rokov a zo skúseností po uvedení lieku na trh, podľa tried orgánových systémov a frekvencie.
Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté: (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
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
Psychiatrické poruchy	časté	depresia, anxieta, insomnia, iritabilita
	menej časté	samovražedné myšlienky, psychotická porucha, agresivita, agitácia
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat, somnolencia
	časté	kŕč, vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	infekcia horných dýchacích ciest, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, vracanie, zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm(1)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava

(1) Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

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 osôb mali na začiatku liečby znížený počet neutrofilov a po začatí liečby brivaracetamom došlo k ďalšiemu zníženiu počtu neutrofilov. Žiadny z týchto 6 prípadov neutropénie nebol závažný, nevyžadoval špecifickú liečbu, ani neviedol 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 ani k pokusu o samovraždu, avšak oba prípady boli hlásené v otvorených predĺžených štúdiách (pozri časť 4.4).

V priebehu klinického vývoja boli u malého počtu pacientov s brivaracetamom (9/3 022) 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 boli samovražedné myšlienky hlásené u 4,7 % hodnotených pediatrických pacientov od 6 rokov (častejšie 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 neviedla k prerušeniu liečby skúmaným liekom. 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 v porovnaní so skupinami starších pediatrických pacientov. V tejto vekovej skupine neboli pozorované žiadne dôležité údaje týkajúce sa bezpečnosti, ktoré by naznačovali 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 osôb 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 národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s predávkovaním brivaracetamom u ľudí. U zdravých osôb, ktorí užili jednorazovú dávku 1 400 mg brivaracetamu, bola hlásená somnolencia a závrat.

Po uvedení lieku na trh boli pri predávkovaní brivaracetamom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: nauzea, vertigo, 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), transmembránovému glykoproteínu nachádzajúcemu sa 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 liečbe parciálnych záchvatov (*partial onset seizures*, POS) bola stanovená v 3 randomizovaných dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách s fixnou dávkou u účastníkov vo veku 16 rokov a starších. Denná dávka brivaracetamu sa v týchto štúdiách pohybovala v rozmedzí 5 až 200 mg/deň. Všetky štúdie začínali základným obdobím trvajúcim 8 týždňov, po ktorom nasledovalo 12 týždňov trvajúce obdobie liečby bez zvyšovania dávky. 1 558 pacientov dostávalo skúšaný liek, 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 základného obdobia. Primárnymi koncovými ukazovateľmi v štúdiách fázy 3 bolo percento zníženia frekvencie POS oproti placebu a podiel odpovedajúcich pacientov 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 liečbe 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 za 28 dní

Štúdia	**Placebo**	**Brivaracetam** *štatisticky významné **(p-hodnota)**		
		50 mg/deň	**100 mg/deň**	**200 mg/deň**
Štúdia N01253(1)				
	n = 96	n = 101		
Podiel reagujúcich pacientov s dosiahnutou aspoň 50 % odpoveďou	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Percentuálne zníženie voči placebu (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Štúdia N01252(1)				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Podiel reagujúcich pacientov s dosiahnutou aspoň 50 % odpoveďou	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0(2) (p=0,023)	~
Percentuálne zníženie voči placebu (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5(2) (p=0,010)	~
Štúdia N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Podiel reagujúcich pacientov s dosiahnutou aspoň 50 % odpoveďou	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)

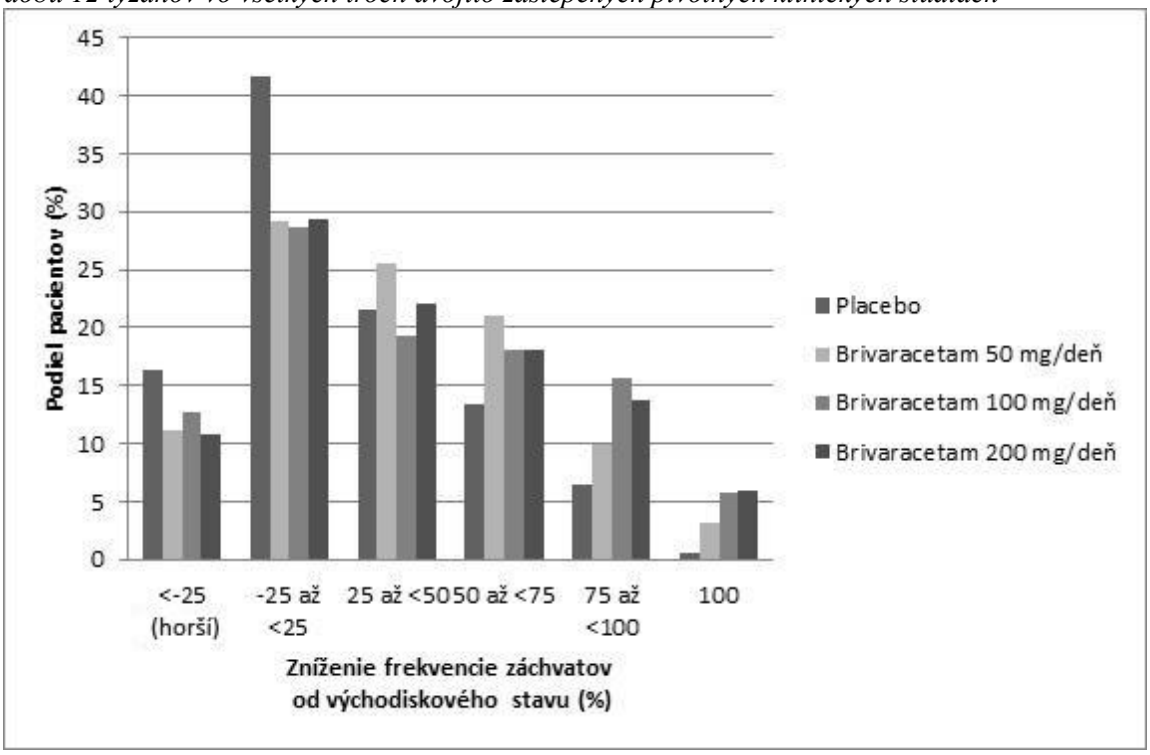
Percentuálne zníženie voči placebu (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n= randomizovaní pacienti, ktorí dostali najmenej 1 dávku skúšaného lieku
~ 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 placebu pri dávke 100 mg/deň ako pri dávke 50 mg/deň. Okrem zvýšenia výskytu somnolencie a únavy v závislosti od dávky 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 znázornení úplne vľavo ako „horší“. Pacienti so zlepšením percentuálneho zníženia frekvencie POS od východiskového stavu sú znázornení v 4 kategóriách vpravo. Percento pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie záchvatov bolo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % pre dávku 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň, v uvedenom poradí, a 37,8 % pre placebo.

Obrázok 1: Podiel pacientov s brivaracetamom a placebom podľa kategórie odpovede 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 podiel odpovedajúcich pacientov s dosiahnutou 50 % odpoveďou) 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 v priebehu obdobia liečby v trvaní 12 týždňov 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientov s brivaracetamom pri dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň, v uvedenom poradí, 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) pacientov s brivaracetamom pri dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň, v uvedenom poradí, v porovnaní s placebom 33,3 % (n=115)).

Účinnosť brivaracetamu v monoterapii nebola doteraz 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 účastníkov limitovaný, nebol u pacientov, ktorí súbežne užívali levetiracetam, pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebu, ktorý by odrážal kompetíciu na väzbovom mieste SVA2. Neboli zistené žiadne ďalšie okolnosti týkajúce sa bezpečnosti a znášanlivosti.

V tretej štúdii 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 osôb.

Otvorené predĺžené štúdie
V rámci všetkých štúdií bolo 81,7 % pacientov, ktorí dokončili randomizované štúdie, zaradených do dlhodobých, otvorených, predĺžených štúdií. Od vstupu do randomizovaných štúdií bolo 5,3 % účastníkov vystavených brivaracetamu po dobu 6 mesiacov (n=1 500) bez záchvatov v porovnaní so 4,6 % a 3,7 % u účastníkov vystavených po dobu 12 mesiacov (n=1 188) a 24 mesiacov (n=847). Keďže však vysoké percento účastníkov (26 %) prerušilo liečbu v otvorených štúdiách z dôvodu nedostatočnej účinnosti, mohlo dôjsť ku skresleniu (selekčný bias), pretože účastníci, ktorí zostali v štúdii, 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 je možné výsledky štúdií účinnosti vykonaných u dospelých pacientov extrapolovať na deti do veku 2 rokov za predpokladu, že sa stanovili úpravy pediatrických dávok a bola preukázaná bezpečnosť (pozri časti 5.2 a 4.8). Dávky u pacientov vo veku od 2 rokov boli definované úpravami 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 bezpečnosti a farmakokinetiky pri prídavnej liečbe 186 detí s POS vo vekovom rozmedzí 1 mesiac až < 16 rokov dostávalo brivaracetam, z ktorých 149 bolo liečených ≥ 3 mesiace, 138 ≥ 6 mesiacov, 123 ≥ 12 mesiacov, 107 ≥ 24 mesiacov a 90 ≥ 36 mesiacov. Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim brivaracetam v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s epilepsiou s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam vykazuje lineárnu a od času nezávislú farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou a vyznačuje sa úplnou absorpciou, veľmi nízkou väzbou na proteíny, renálnou exkréciou po rozsiahlej biotransformácii a farmakologicky neaktívnymi metabolitmi.

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 h). 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 lipofility (log P).

Biotransformácia

Brivaracetam je primárne metabolizovaný hydrolýzou svojej amidovej časti za vzniku zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny (približne 60 % eliminácie) a sekundárne hydroxyláciou propylového bočného reťazca (približne 30 % eliminácie). Hydrolýza amidovej časti, ktorá vedie k vzniku metabolitu karboxylovej kyseliny (34 % dávky v moči) je podporovaná pečeňovou a mimopečeňovou amidázou. *In vitro* je hydroxylácia brivaracetamu sprostredkovaná v prvom rade CYP2C19. Obidva metabolity sú ďalej metabolizované za vzniku spoločnej hydroxylovanej kyseliny, ktorá vzniká prevažne hydroxyláciou bočného propylového reťazca metabolitu kyseliny karboxylovej (hlavne prostredníctvom CYP2C9). *In vivo* sa u ľudí s neúčinnou mutáciou CYP2C19 tvorba hydroxymetabolitu znižuje 10-násobne, zatiaľ čo samotný brivaracetam sa zvyšuje o 22 % alebo 42 % u osôb s jednou alebo s obidvomi mutovanými alelami. Tri hlavné 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/h.

Linearita

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

Interakcie s liekmi

Brivaracetam je eliminovaný viacerými cestami, vrátane vylučovania obličkami, hydrolýzy nesprostredkovanej CYP a oxidácie sprostredkovanej CYP. *In vitro* brivaracetam nie je substrátom ľudského P-glykoproteínu (P-gp), proteínov multiliekovej rezistencie (*multidrug resistance proteins*, MRP) 1 a 2 a pravdepodobne ani organického aniónového transportéra polypeptidu 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.
Testy *in vitro* ukázali, že metabolizmus brivaracetamu nie je významne ovplyvnený CYP inhibítormi (napr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4).

In vitro brivaracetam nebol inhibítorom CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani transportérov 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 štúdii u starších pacientov (vo veku 65 až 79 rokov; s klírensom kreatinínu 53 až 98 ml/min/1,73 m^2), ktorí užívali brivaracetam v dávke 400 mg/deň s podávaním 2x denne, bol plazmatický polčas brivaracetamu 7,9 hodiny v skupine vo veku 65 až 75 rokov a 9,3 hodiny v skupine > 75 rokov. Plazmatický klírens brivaracetamu v rovnovážnom stave 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 osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m^2 bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu bola stredne zvýšená (+21 %) voči zdravým osobám, zatiaľ čo AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny bola zvýšená 3-, 4- a 21-násobne (v uvedenom poradí). Renálny klírens týchto neaktívnych metabolitov bol znížený 10-násobne. Metabolit hydroxykyseliny v predklinických štúdiách nevyvolal žiadne obavy z hľadiska bezpečnosti. Brivaracetam nebol študovaný u pacientov liečených hemodialýzou (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetická štúdia u osôb s cirhózou pečene (Childova-Pughova trieda A, B a C) preukázala podobné zvýšenie expozície brivaracetamu bez ohľadu na závažnosť ochorenia (50 %, 57 % a 59 %) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť
Bol odhadnutý 40 % pokles plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave 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 dosiahne pri zvýšení dávky na 100 mg/deň a ustálená hodnota (tzv. plató) sa dosiahne 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 účastníkov vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov. Brivaracetam bol podávaný v týždenne sa zvyšujúcich 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 účastníci mohli spĺňať podmienky pre vstup do dlhodobej nadväzujúcej štúdie, pričom pokračovali vo svojej naposledy užívanej 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 FK štúdie a prebiehajúcej dlhodobej nadväzujúcej štúdie. 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 v rovnovážnom stave 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 boli prevládajúce účinky súvisiace s CNS (najmä prechodná depresia CNS a zníženie spontánnej pohybovej aktivity) a boli pozorované pri násobkoch (vyšších než 50-násobok) 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 však ukazujú, že sa pečeňové zmeny u psov vyvinuli prostredníctvom mechanizmov nerelevantných pre ľudí. Žiadne nežiaduce zmeny na pečeni neboli pozorované u potkanov a opíc pri dlhodobom podávaní brivaracetamu s expozíciou prevyšujúcou AUC klinickej expozície 5- a 42-krát. CNS príznaky u opíc (vyčerpanosť, strata rovnováhy, nemotorné pohyby) sa vyskytli pri 64-násobku klinickej C_{max}. Tieto účinky boli menej zrejmé v priebehu času.

Štúdie genotoxicity nepreukázali žiadnu mutagénnu alebo klastogénnu aktivitu. Štúdie karcinogenity na potkanoch nepreukázali žiadny onkogénny potenciál, zatiaľ čo zvýšený výskyt hepatocelulárnych nádorov u samcov myší je považovaný za dôsledok negenotoxického mechanizmu účinku spojeného s indukciou pečeňových enzýmov podobnou ako po fenobarbitale, čo je známy jav špecifický pre hlodavce.

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 8-krát 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 vznik závislosti.

Štúdie na nedospelých zvieratách

U nedospelých potkanov vyvolali expozičné hladiny zodpovedajúce 6-násobnej až 15-násobnej klinickej AUC expozície brivaracetamu pri maximálnej odporúčanej dávke vývinové nežiaduce

účinky (napr. mortalitu, klinické príznaky, zníženie telesnej hmotnosti a nižšiu hmotnosť mozgu). Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na funkciu CNS, ani na neuropatologické a histopatologické vyšetrenie mozgu. U nedospelých psov boli brivaracetamom indukované zmeny pri 6-násobku klinickej AUC expozície podobné zmenám pozorovaným u dospelých zvierat. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky v štandardných ukazovateľoch vývinu alebo maturácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
sodná soľ kroskarmelózy
laktóza
stearát horečnatý

Obal tablety
Brivaracetam Teva 10 mg
filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
mastenec (E 553b)

Brivaracetam Teva 25 mg
filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
mastenec (E 553b)
čierny oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

Brivaracetam Teva 50 mg
filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
mastenec (E 553b)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Brivaracetam Teva 75 mg
filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
mastenec (E 553b)
čierny oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Brivaracetam Teva 100 mg
filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)

makrogol 3350 (E 1521)
mastenec (E 553b)
čierny oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre: 3 roky
HDPE fľaša: 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadné PVC/Aclar/PVC-hliníkové blistrové balenia: 14, 56 alebo 168 filmom obalených tabliet.
Priehľadné PVC/Aclar/PVC-hliníkové blistrové balenia s jednotlivými dávkami: 14x1, 56x1 alebo 168x1 filmom obalená tableta.
HDPE fľaše s vysúšadlom s PP detským bezpečnostným uzáverom: 100 filmom obalených tabliet.

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

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Brivaracetam Teva 10 mg: 21/0271/26-S
Brivaracetam Teva 25 mg: 21/0272/26-S
Brivaracetam Teva 50 mg: 21/0273/26-S
Brivaracetam Teva 75 mg: 21/0274/26-S
Brivaracetam Teva 100 mg: 21/0275/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. júla 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026