

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Brivaracetam Adalvo 10 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg brivaracetamu.

Brivaracetam Adalvo 25 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg brivaracetamu.

Brivaracetam Adalvo 50 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg brivaracetamu.

Brivaracetam Adalvo 75 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg brivaracetamu.

Brivaracetam Adalvo 100 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg brivaracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Brivaracetam Adalvo 10 mg filmom obalené tablety
Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 40 mg laktózy.

Brivaracetam Adalvo 25 mg filmom obalené tablety
Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 99 mg laktózy.

Brivaracetam Adalvo 50 mg filmom obalené tablety
Každá 50 mg filmom obalená tableta obsahuje 197 mg laktózy.

Brivaracetam Adalvo 75 mg filmom obalené tablety
Každá 75 mg filmom obalená tableta obsahuje 295 mg laktózy.

Brivaracetam Adalvo 100 mg filmom obalené tablety
Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 393 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Brivaracetam Adalvo 10 mg filmom obalené tablety
Biele až takmer biele, okrúhle, filmom obalené tablety s priemerom 5,1 mm a s vyrazeným označením „10“

na jednej strane.

Brivaracetam Adalvo 25 mg filmom obalené tablety

Šedé, oválne, filmom obalené tablety s rozmermi 9,1 mm x 5,1 mm a s vyrazeným označením „25“ na jednej strane.

Brivaracetam Adalvo 50 mg filmom obalené tablety

Žlté, oválne, filmom obalené tablety s rozmermi 11,8 mm x 6,7 mm a s vyrazeným označením „50“ na jednej strane.

Brivaracetam Adalvo 75 mg filmom obalené tablety

Fialové, oválne, filmom obalené tablety s rozmermi 13,1 mm x 7,4 mm a s vyrazeným označením „75“ na jednej strane.

Brivaracetam Adalvo 100 mg filmom obalené tablety

Zelenošedé, oválne, filmom obalené tablety s rozmermi 14,7 mm x 8,3 mm a s vyrazeným označením „100“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Brivaracetam Adalvo je indikovaný ako doplnková liečba v 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.

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 približne 12 hodín.

Odporúčaná začiatková dávka	Odporúčaná udržiavacia dávka	Rozsah liečebnej dávky*
<u>Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou a dospelí</u>		
50 mg/deň (alebo 100 mg/deň)**	100 mg/deň	50 – 200 mg/deň
<u>Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg</u>		
1 mg/kg/deň (až do 2 mg/kg/deň)**	2 mg/kg/deň	1 – 4 mg/kg/deň
<u>Deti s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg</u>		
1 mg/kg/deň (až do 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 posúdenia potreby kontroly záchvatov lekárom.

Dospelí

Odporúčaná začiatková dávka je buď 50 mg/deň alebo 100 mg/deň, na základe posúdenia potreby kontroly záchvatov lekárom a potenciálnych nežiaducich účinkov. Na základe individuálnej odpovede

a znášateľnosti 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 posúdenia potreby kontroly záchvatov lekárom. 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 začiatková dávka je 1 mg/kg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke až do 2 mg/kg/deň na základe posúdenia potreby kontroly záchvatov lekárom. 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 začiatková dávka je 1 mg/kg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke až do 2,5 mg/kg/deň na základe posúdenia potreby kontroly záchvatov lekárom. 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.

Zabudnuté dávky

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 výskytu 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)

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (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 sa pacientom v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupujú dialýzu, podávanie brivaracetamu neodporúča. Na základe údajov o dospelých pacientoch, nie je potrebné pediatrickým pacientom s poruchou funkcie obličiek upravovať dávky. O pediatrických pacientoch 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). O pediatrických pacientoch 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 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

Filmom obalené tablety s brivaracetamom 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 vcelku alebo pacienti, u ktorých nie je možné dosiahnuť požadovanú dávku pomocou celých tablet, majú užívať iné na trhu dostupné lieky obsahujúce brivaracetam v liekovej forme 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 (*anti-epileptic drugs*, AED), vrátane brivaracetamu, boli v niekoľkých indikáciách hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných, placebo kontrolovaných, klinických skúšaní s antiepileptikami tiež 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 prejavov 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 fatálne. 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, liečba brivaracetamom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pomocné látky

Intolerancia laktózy

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

Farmakodynamické interakcie

Súbežná liečba levetiracetamom

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

Interakcia s alkoholom

Vo farmakokinetickej a farmakodynamickej interakčnej štúdii medzi brivaracetamom v jednorazovej dávke 200 mg a etanolom v kontinuálnej infúzii 0,6 g/l u zdravých osôb 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 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 sprostredkovanej 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 súbežné podávanie silného induktora enzýmov, rifampicínu (600 mg/deň počas 5 dní), znížilo 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 interakcií s CYP3A4 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. Indukcia CYP3A4 nebola zistená *in vivo* (pozri midazolam vyššie). Indukcia CYP2B6 nebola skúmaná *in vivo* a brivaracetam môže znižovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných CYP2B6 (napr. efavirenz). Interakčné štúdie *in vitro* na určenie potenciálnych inhibičných účinkov na transportéry viedli k záveru, že nedochádza k žiadnym klinicky významným účinkom, s výnimkou OAT3. Brivaracetam inhibuje OAT3 *in vitro* s polovičnou maximálnou inhibičnou koncentráciou 42-krát vyššou ako je C_{max} pri najvyšších klinických dávkach. Brivaracetam v dávke 200 mg/deň môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liečiv transportovaných OAT3.

Antiepileptiká

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

Tabuľka 1: Farmakokinetické interakcie medzi brivaracetamom a inými antiepileptikami

Súbežne podávané antiepiletikum	Vplyv antiepiletika na plazmatickú koncentráciu brivaracetamu	Vplyv brivaracetamu na plazmatickú koncentráciu antiepiletika
Karbamazepín	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ nie je potrebná žiadna úprava dávky	karbamazepín - žiadny karbamazepín-epoxid ↑ (pozri nižšie) nie je potrebná žiadna úprava dávky
Klobazam	žiadne údaje	žiadny
Klonazepam	žiadne údaje	žiadny
Lakozamid	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 týkajúcej sa podávania supratherapeutických dávok brivaracetamu 400 mg/deň

Karbamazepín

Brivaracetam je stredne účinný reverzibilný inhibitor epoxid-hydrolázy vyvolávajúci zvýšenie koncentráciu karbamazepín-epoxidu, aktívneho metabolitu karbamazepínu. V kontrolovaných klinických skúšaní 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 v uvedenom poradí. Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká. Neprejavil sa žiadny aditívny účinok brivaracetamu a valproátu na AUC karbamazepín-epoxidu.

Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie brivaracetamu (100 mg/deň) spolu s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim etinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovplyvňovalo farmakokinetiku žiadneho liečiva. 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 supresiu ovulácie. Vo všeobecnosti nenastala žiadna zmena v profiloch koncentrácií v čase pre endogénne markery estradiolu, progesterón, luteinizačný hormón (LH), folikuly stimulujúci hormón a globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári majú 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 človeka nie je známe. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny teratogénny potenciál brivaracetamu (pozri časť 5.3).

Brivaracetam bol užívaný v klinických skúšaniach ako doplnková liečba a keď bol používaný spoločne s karbamazepínom, viedol v závislosti od dávky k nárastu koncentrácie aktívneho metabolitu karbamazepín-epoxidu (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 súbežného 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 ľudskú fertilitu. Na potkanoch nebol pri liečbe brivaracetamom pozorovaný žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Vzhľadom na možnosť rozdielnej individuálnej citlivosti 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 zvyčajne 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 dávkach 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň, v uvedenom poradí, a 1,7 % u pacientov randomizovaných na užívanie placeba. Nežiaducim účinkom, ktorý viedol najčastejšie k ukončeniu liečby brivaracetamom, boli závrat (0,8 %) a záchvat (0,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré boli identifikované na základe prehľadu bezpečnostnej databázy z troch placebom kontrolovaných klinických skúšaní s pevnou dávkou u osôb vo veku ≥ 16 rokov a zo skúseností po uvedení lieku na trh 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 $< 1/100$) a neznáme (frekvenciu nemožno 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
Psychické poruchy	časté	depresia, anxieta, insomnie, iritabilita
	menej časté	samovražedné myšlienky, psychotické poruchy, agresivita, agitácia
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat, somnolencia
	časté	záchvat, vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	infekcie horných ciest dýchacích, 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.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia bola hlásená u 0,5 % (6/1 099) pacientov s brivaracetamom a u 0 % (0/459) pacientov s placebom. Štyri z týchto osôb mali znížený počet neutrofilov vo východiskovom stave 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 skúšaniach s brivaracetamom u pacientov s epilepsiou nedošlo k žiadnemu prípadu dokonanej samovraždy ani k pokusu o samovraždu, avšak oboje bolo hlásené v otvorených predĺžených skúšaniach (pozri časť 4.4).

V priebehu klinického vývoja boli u malého počtu pacientov s brivaracetamom (9/3 022) hlásené reakcie podobné včasným hypersenzitívnym reakciám 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 skúšaniach boli samovražedné myšlienky hlásené u 4,7 % hodnotených pediatrických pacientov od 6 rokov ďalej (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 (*adverse events*, AE) v porovnaní so skupinami starších pediatrických pacientov. V tejto vekovej skupine neboli pozorované žiadne významné 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 pacientov 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 bezpečnostnému profilu pozorovanému 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 brivaracetamu u ľudí. U zdravých osôb, ktoré užili jednotlivú dávku 1 400 mg brivaracetamu, bola hlásená somnolencia a závrat.

Po uvedení lieku na trh boli po predávkovaní brivaracetamom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: nevoľnosť, 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

Pri predávkovaní brivaracetamom nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. 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, ktorý sa nachádza 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 ako doplnkovej liečby parciálnych záchvatov (*partial onset seizures*, POS) bola stanovená v 3 randomizovaných dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných multicentrových klinických skúšaniach s pevnou dávkou u účastníkov vo veku 16 rokov a starších. Denná dávka brivaracetamu sa v týchto skúšaniach pohybovala v rozmedzí 5 až do 200 mg/deň. Všetky skúšania začínali základnou periódou trvajúcou 8 týždňov, nasledovanou 12 týždňov trvajúcou liečebnou periódou bez titrácie v zmysle zvyšovania dávky. 1 558 pacientov dostávalo liek zo skúšania, z toho 1 099 dostávalo brivaracetam. Kritériá na zaradenie do skúšania vyžadovali, aby mali pacienti nekontrolované parciálne záchvaty napriek liečbe buď 1 alebo 2 súběžne podávanými antiepileptikami. Podmienkou bolo, aby pacienti prekonal najmenej 8 parciálnych záchvatov počas základnej periódy. Primárnymi cieľovými ukazovateľmi v skúšaní 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 skúšania boli karbamazepín (40,6 %), lamotrigín (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkاربazepín (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoín (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián východiskovej frekvencie záchvatov vo všetkých 3 skúšaniach 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 v doplnkovej 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 v priebehu 28 dní

Skúšanie	Placebo	Brivaracetam		
		*štatisticky významné (hodnota p)		
		50 mg/deň	100 mg/deň	200 mg/deň
Skúšanie N01253 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Podiel pacientov s aspoň 50% odpoveďou	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Percentuálne zníženie voči placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Skúšanie N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Podiel pacientov s aspoň 50% odpoveďou	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)	~
Skúšanie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Podiel pacientov s aspoň 50% odpoveďou	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)
--	----	---	--------------------	--------------------

n = randomizovaní pacienti, ktorí dostali najmenej 1 dávku hodnoteného lieku

~ dávka nebola hodnotená

* štatisticky významné

(1) Približne 20 % pacientov dostávalo súbežne levetiracetam

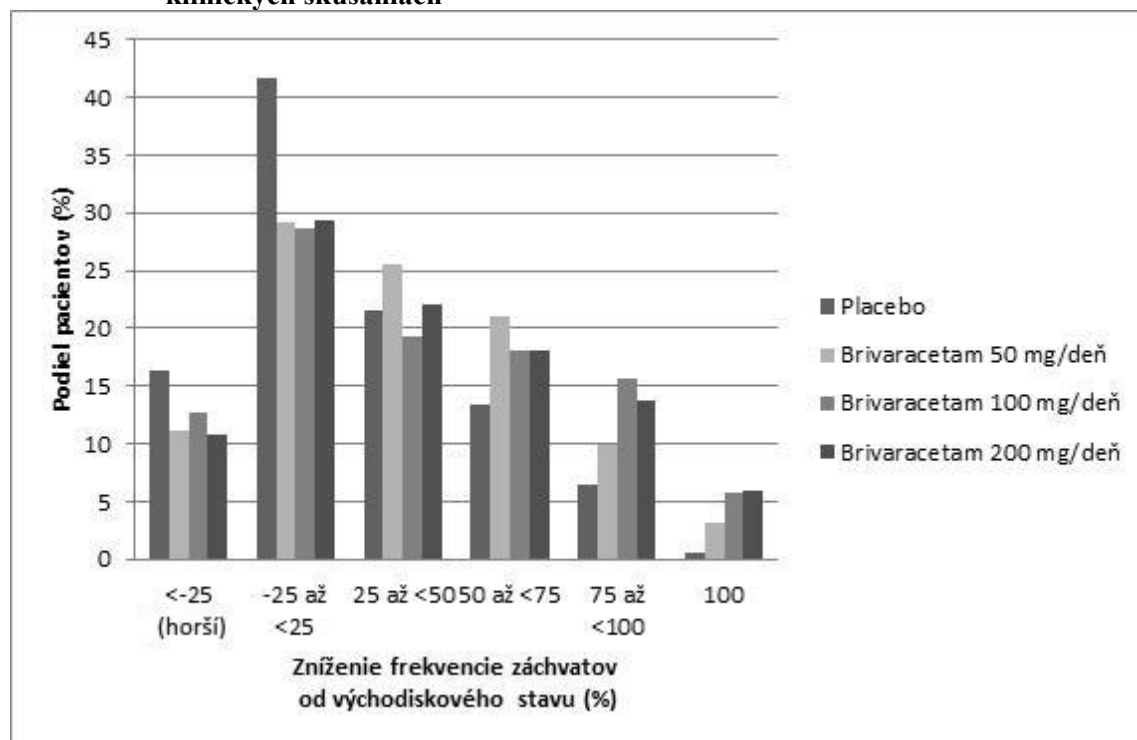
(2) Primárny výsledok pre skúšanie N01252 nedosiahol štatistickú významnosť na základe sekvenčného testovania. Dávka 100 mg/deň bola nominálne významná.

NA - neaplikovateľné

V klinických skúšaní bolo vyššie zníženie frekvencie záchvatov oproti placebo pri dávke 100 mg/deň ako pri dávke 50 mg/deň. Na rozdiel od dávky závislého výskytu somnolencie a únavy, mal brivaracetam v 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 skúšaní. 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, 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň v uvedenom poradí.

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



V súhrnnej analýze troch pivotných klinických skúšaní neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti (merané ako podiel pacientov s aspoň 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 skúšaní 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 v uvedenom poradí 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 uvedenom poradí 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 skúšaniach fázy 3 sa levetiracetam podával ako súbežné antiepileptikum u asi 20 % pacientov. Aj keď je počet osôb limitovaný, u pacientov, ktorí súbežne užívali levetiracetam, nebol 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 treťom skúšaní 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 skúšania zahŕňali 38 pacientov vo veku 65 až 80 rokov. Aj keď sú údaje obmedzené, účinnosť bola porovnateľná s účinnosťou u mladších osôb.

Otvorené predĺžené skúšania

Vo všetkých skúšaniach bolo zaradených do dlhodobých, otvorených, predĺžených skúšaní 81,7 % pacientov, ktorí dokončili randomizované skúšania. Od vstupu do randomizovaných skúšaní bolo 5,3 % osôb s brivaracetamom po dobu 6 mesiacov (n=1 500) bez záchvatov v porovnaní s 4,6 % a 3,7 % u osôb exponovaných počas 12 mesiacov (n=1 188) a 24 mesiacov (n=847) v uvedenom poradí. Keďže však vysoké percento osôb (26 %) prerušilo liečbu v otvorených skúšaniach z dôvodu nedostatočnej účinnosti, mohlo dôjsť k skresleniu, keďže osoby, ktoré zostali v skúšaní, reagovali lepšie ako tí, ktorí ho predčasne ukončili.

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

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov majú parciálne záchvaty podobnú patofyziológiu ako u dospelých pacientov. Skúsenosti s antiepileptikami naznačujú, že výsledky štúdií účinnosti vykonávaných u dospelých pacientov možno extrapolovať smerom nadol na deti do veku až 2 rokov, pokiaľ boli stanovené 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 farmakokinetickej štúdie (pozri časť 5.2), deti, ktoré pokračovali v liečbe po dokončení intravenózne (i.v.) štúdie bezpečnosti, 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 zvyšila 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 o 50 mg/deň za týžden na maximálnu dávku 200 mg/deň.

Zo súhrnných údajov z otvorených skúšaní zameraných na bezpečnosť a farmakokinetiku dostalo 186 detí s POS vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov ako doplnkovú liečbu brivaracetam, pričom 149 bolo liečených počas ≥ 3 mesiacov, 138 počas ≥ 6 mesiacov, 123 počas ≥ 12 mesiacov, 107 počas ≥ 24 mesiacov a 90 počas ≥ 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 u pediatrickej populácie pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam v liekových formách filmom obalené tablety, perorálny roztok a injekčný roztok na intravenózne použitie vykazujú identickú AUC, zatiaľ čo maximálna plazmatická koncentrácia je mierne vyššia po intravenóznom podaní. Brivaracetam vykazuje lineárnu a od času nezávislú farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou a ďalej úplnú absorpciu, veľmi nízkou väzbou 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 h).

Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku spomalilo rýchlosť absorpcie (medián $t_{\max}$ 3 h) a znížilo maximálnu plazmatickú koncentráciu (37%-tný 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 pečeňovou a mimopečeňovou 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 karboxylovej kyseliny (hlavne prostredníctvom CYP2C9). *In vivo* u ľudí s neúčinnou mutáciou CYP2C19, sa tvorba hydroxylovaného metabolitu znižuje 10x, zatiaľ čo samotný brivaracetam sa zvyšuje o 22 % alebo 42 % u osôb s jednou alebo s obidvomi 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, hydrolýzou nezávislou od CYP a oxidáciou sprostredkovanou CYP. *In vitro* brivaracetam nie je substrátom ľudského P-glykoproteínu (P-gp), proteínov mnoholiekovej rezistencie (*multidrug resistance proteins*, MRP) 1 a 2 a pravdepodobne ani polypeptidového transportéra organických aniónov 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázali, že metabolizmus brivaracetamu by nemal byť významne ovplyvnený žiadnym inhibítorom CYP (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 v osobitných skupinách pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

V skúšaní 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 v skupine vo veku 65 až 75 rokov a 9,3 hodiny v skupine > 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

Skúšanie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m² bez nutnosti dialýzy) odhalilo, že plazmatická AUC brivaracetamu bola stredne zvýšená (+21 %) v pomere k zdravým osobám, zatiaľ čo AUC kyseliny, hydroxylovaného metabolitu 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 bezpečnostné obavy. Brivaracetam nebol hodnotený u pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia u pacientov s cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre A, B, a C) preukázala podobné zvýšenie pri expozícii brivaracetamu bez ohľadu na závažnosť ochorenia (50 %, 57 % a 59 %) v pomere k odpovedajúcim zdravým osobám (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 (biela, ázijská) pri populačnom farmakokinetickom 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 obdobím hodnotenia a s týždennou fixnou 3-stupňovou titráciou v smere zvyšovania dávky s použitím perorálneho roztoku s brivaracetamom bolo hodnotených 99 detí vo veku od 1 mesiaca do < 16 rokov. Brivaracetam bol podávaný v týždenných zvyšujúcich sa dávkach približne 1 mg/kg/deň, 2 mg/kg/deň a 4 mg/kg/deň. Všetky dávky sa upravili podľa telesnej hmotnosti a neprekročili maximálnu dávku 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň. Po ukončení hodnotiaceho obdobia mohli účastníci spĺňať podmienky na vstup do dlhodobého následného sledovania, v ktorom pokračovali vo svojej naposledy užívannej dávke (pozri časť 4.8). Preukázalo sa, že plazmatické koncentrácie sú úmerné dávke vo všetkých vekových skupinách. Populačné farmakokinetické modelovanie sa vykonalo na základe malého množstva údajov o plazmatickej koncentrácii, ktoré boli zozbierané v rámci 3-týždňovej farmakokinetickej štúdie a prebiehajúcej nadväzujúcej dlhodobej 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 (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. V porovnaní s tým bol plazmatický klírens u dospelých pacientov odhadnutý na 3,58 l/h (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 ako 50x) farmakologicky účinnej dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Brivaracetam neovplyvnil učenie a funkciu pamäte.

Nálezy, ktoré neboli pozorované v klinických skúšaníach, ale boli pozorované v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním na psoch pri expozícii podobnej ako pri klinickej plazmatickej AUC, boli hepatotoxické účinky (hlavne porfýria). Toxikologické údaje zhromaždené o brivaracetame a o štruktúrne príbuzných zlúčeninách ale ukazujú, že sa pečenevé zmeny u psov vyvinuli prostredníctvom mechanizmov, ktoré nie sú relevantné pre ľudí. Žiadne nežiaduce zmeny na pečeni neboli pozorované na potkanoch a opiciach po dlhodobom podávaní brivaracetamu s expozíciou jasne prevyšujúcu klinickú AUC expozíciu 5- až 42x. CNS príznaky u opíc (pády, strata rovnováhy, nemotorné pohyby) sa vyskytli pri 64-násobku klinickej C_{max}. Tieto účinky boli menej zjavné v priebehu času.

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

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

Na potkanoch sa nepreukázal žiadny potenciál na závislosť od brivaracetamu.

Štúdie na juvenilných zvieratách

Na juvenilných potkanoch expozičné hladiny 6-násobnej až 15-násobnej klinickej AUC expozície brivaracetamu pri maximálnej odporúčanej dávke vyvolávali 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. Na juvenilných psoch boli brivaracetamom indukované zmeny pri hladinách expozície 6-násobku klinickej AUC podobné zmenám pozorovaným na dospelých zvieratách. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky v štandardných ukazovateľoch vývinu alebo maturácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy (E468)
monohydrát laktózy
bezvodá laktóza
stearát horečnatý (E470b)

Filmová vrstva

Brivaracetam Adalvo 10 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)

Brivaracetam Adalvo 25 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Brivaracetam Adalvo 50 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Brivaracetam Adalvo 75 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Brivaracetam Adalvo 100 mg filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tento liek môže byť balený v:

- Bielych HDPE fľašiach s polypropylénovým (PP) skrutkovacím uzáverom (s vložkou) a s nádobkou obsahujúcou silikagelové výsušadlo
- PVC/PCTFE – hliníkových blistroch

Veľkosti balenia:

14, 56 filmom obalených tabliet (blistre).

Viacnásobné balenie so 168 (3 balenia po 56) filmom obalenými tabletami.

60 filmom obalených tabliet (fľaša).

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 REGISTRÁCI

Adalvo Competence Center S.R.L.
Bulevardul Pallady Theodor Nr 47
032258 Bukurešť
Rumunsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Brivaracetam Adalvo 10 mg filmom obalené tablety: 21/0300/25-S

Brivaracetam Adalvo 25 mg filmom obalené tablety: 21/0301/25-S

Brivaracetam Adalvo 50 mg filmom obalené tablety: 21/0302/25-S

Brivaracetam Adalvo 75 mg filmom obalené tablety: 21/0303/25-S

Brivaracetam Adalvo 100 mg filmom obalené tablety: 21/0304/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025