

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Brelunol 10 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg brivaracetamu.
Brelunol 25 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg brivaracetamu.
Brelunol 50 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg brivaracetamu.
Brelunol 75 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg brivaracetamu.
Brelunol 100 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg brivaracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Brelunol 10 mg filmom obalené tablety
Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 31,54 mg laktózy (ako monohydrát).
Brelunol 25 mg filmom obalené tablety
Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 78,85 mg laktózy (ako monohydrát).
Brelunol 50 mg filmom obalené tablety
Každá 50 mg filmom obalená tableta obsahuje 157,70 mg laktózy (ako monohydrát).
Brelunol 75 mg filmom obalené tablety
Každá 75 mg filmom obalená tableta obsahuje 236,55 mg laktózy (ako monohydrát).
Brelunol 100 mg filmom obalené tablety
Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 315,40 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Brelunol 10 mg filmom obalené tablety
Biele až takmer biele okrúhle (s priemerom 6,6 mm $\pm$ 0,2 mm) bikonvexné filmom obalené tablety, s vyrazeným „10“ na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Brelunol 25 mg filmom obalené tablety
Šedé oválne (s rozmermi 10,4 mm x 5,6 mm $\pm$ 0,2 mm) bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „25“ na jednej strane.

Breluncol 50 mg filmom obalené tablety

Žlté oválne (s rozmermi 14,3 mm x 5,6 mm ± 0,2 mm) bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „50“ na jednej strane.

Breluncol 75 mg filmom obalené tablety

Purpurové oválne (s rozmermi 16,7 mm x 7,9 mm ± 0,2 mm) bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „75“ na jednej strane.

Breluncol 100 mg filmom obalené tablety

Zelené oválne (s rozmermi 17,1 mm x 7,1 mm ± 0,2 mm) bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „100“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

* Na základe individuálnej odpovede pacienta sa môže dávka upraviť v rámci rozmedzia účinnej dávky.

** Na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty.

Dospelí

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

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg/deň. Brivaracetam sa takisto môže začať podávať v dávke 100 mg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 100 mg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta sa môže dávka upraviť 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 2 mg/kg/deň na základe lekárskeho posúdenia potreby kontrolovať záchvaty. Odporúčaná udržiavacia dávka je 2 mg/kg/deň. Na základe individuálnej odpovede pacienta sa môže dávka upraviť 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 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 sa môže dávka upraviť v rámci rozmedzia účinnej dávky od 1 mg/kg/deň do 5 mg/kg/deň.

Vynechaná dávka

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

Ukončenie liečby

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

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 konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupujú dialýzu, podávanie brivaracetamu neodporúča. Na základe údajov u dospelých pacientov nie je u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávky.

Pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene bola expozícia brivaracetamu zvýšená.

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

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

Pediatrickí pacienti vo veku menej ako 2 roky

Účinnosť brivaracetamu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky 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 brivaracetamu sa majú užívať perorálne, zapíjať tekutinou a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety alebo pre pacientov, u ktorých nie je možné dosiahnuť požadovanú dávku pomocou tabliet, sú na trhu dostupné iné lieky s obsahom brivaracetamu, ktoré môžu použiť.

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 pri niekoľkých indikáciách hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných, placebo 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 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 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

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

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcií sa uskutočnili iba u dospelých.

Farmakodynamické interakcie

Súbežná liečba levetiracetamom

V klinických štúdiách, aj keď ich počet bol obmedzený, nebol pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebo u pacientov súbežne užívajúcich levetiracetam. Nepozorovali sa žiadne dodatočné riziká ohľadne bezpečnosti alebo znášanlivosti (pozri časť 5.1)

Interakcie s alkoholom

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

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku brivaracetamu

In vitro údaje naznačujú, že brivaracetam má nízky interakčný potenciál. Hlavnou metabolickou cestou brivaracetamu je 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 sa považuje 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 plazmatickej koncentrácie brivaracetamu (AUC) o 45 %. Predpisujúci lekári musia zvážiť úpravu dávky brivaracetamu u pacientov, u ktorých sa zahajuje alebo ukončuje liečba rifampicínom.

Antiepileptiká so silnou indukciou enzýmov

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

Iné induktory enzýmov

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

Účinnok brivaracetamu na iné lieky

Brivaracetam podávaný v dávkach 50 mg alebo 150 mg/deň neovplyvňoval AUC midazolamu (metabolizovaný CYP3A4). Riziko klinicky relevantných CYP3A4 interakcií sa považuje 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 skúšaná *in vivo* a brivaracetam môže znižovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných CYP2B6 (napr.

efavirenz). *In vitro* interakčné štúdie na určenie potenciálnych inhibičných účinkov na transportéry viedli k záveru, že nedochádza k žiadnym klinicky významným účinkom, s výnimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s polovičnou maximálnou inhibičnou koncentráciou 42-krát vyššou ako C_{max} pri najvyšších klinických dávkach. Brivaracetam v dávke 200 mg/deň môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov transportovaných AOT3.

Antiepileptiká

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

Tabuľka 1: Farmakokinetické interakcie medzi brivaracetamom a inými antiepileptikami

Súbežne podávané antiepileptikum	Vplyv AED na koncentráciu brivaracetamu v plazme	Vplyv brivaracetamu na koncentráciu AED 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
Lakóзамid	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 supratherapeutických dávok brivaracetamu 400 mg/deň

Karbamazepín

Brivaracetam je stredne účinný reverzibilný inhibitor epoxidovej hydrolázy vyvolávajúci zvýšenú koncentráciu karbamazepín-epoxidu, aktívneho metabolitu karbamazepínu. V kontrolovaných klinických štúdiách sa plazmatická koncentrácia karbamazepín-epoxidu zvýšila v priemere o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou pri dávkach brivaracetamu zodpovedajúcich 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň. Nepozorovali sa 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 progesterónu o 23 %, a to bez dopadu na potlačenie ovulácie. Všeobecne nenastala žiadna zmena

v profiloch koncentrácií v čase u endogénnych markerov estradiolu, progesterónu, luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) a globulínu viažuceho 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 sa pozoroval nárast malformácií pri polyterapii, ale rozsah, za ktorý zodpovedá liečba a/alebo základné ochorenie, sa neobjasnil. Prerušenie antiepileptickej liečby môže viesť k exacerbácii ochorenia, ktoré môže poškodiť matku a plod.

Riziko spojené s brivaracetamom

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

Brivaracetam sa používal v klinických štúdiách ako prídavná liečba a keď sa podával spoločne s karbamazepínom, viedol k nárastu koncentrácie aktívneho metabolitu karbamazepín-epoxidu závislého od dávky (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 (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 sa má urobiť po zvážení prínosu lieku pre matku. V prípade súbežného podávania brivaracetamu 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 malý alebo mierny 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). Pacientov treba poučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, kým sa neoboznámia s účinkami brivaracetamu na schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli identifikované na základe prehľadu bezpečnostnej databázy troch klinických štúdií s fixnou dávkou, kontrolovaných placebom u jedincov 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, psychotická porucha, agresivita, agitovanosť
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 jedincov mali znížený počet neutrofilov vo východiskovom stave a po zahájení liečby brivaracetamom došlo k ďalšiemu zníženiu počtu neutrofilov. Žiadny z týchto 6 prípadov neutropénie nebol závažný, nevyžadoval špecifickú liečbu, ani nevedol k ukončeniu liečby brivaracetamom a žiadny nemal pridružené infekcie.

Samovražedné myšlienky boli hlásené u 0,3 % (3/1 099) pacientov s brivaracetamom a u 0,7 % (3/459) pacientov s placebom. V krátkodobých klinických štúdiách s brivaracetamom u pacientov

s epilepsiou nedošlo k žiadnemu prípadu dokonanej samovraždy a k pokusu o samovraždu, avšak obidve boli hlásené v otvorených predĺžených štúdiách (pozri časť 4.4).

V priebehu klinického vývoja boli u malého počtu pacientov s brivaracetamom (9/3 022) 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 bola suicidálna ideácia hlásená u 4,7 % hodnotených pediatrických pacientov od 6 rokov (častejšia u dospievajúcich pacientov) v porovnaní s 2,4 % u dospelých pacientov a poruchy správania boli hlásené u 24,8 % pediatrických pacientov v porovnaní s 15,1 % u dospelých pacientov. Väčšina udalostí mala miernu alebo stredne závažnú intenzitu, nebola závažná a neviedla 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 event*, AE) v porovnaní so skupinami starších pediatrických pacientov. V tejto vekovej skupine neboli pozorované žiadne dôležité údaje týkajúce sa bezpečnosti, ktoré by identifikovali zvýšenú mieru výskytu konkrétnej nežiaducej udalosti. Keďže údaje dostupné pre deti mladšie ako 2 roky sú obmedzené, brivaracetam nie je v tomto vekovom rozmedzí indikovaný. Pre novorodencov sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje.

Starší ľudia

Zo 130 starších ľudí 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 jedincov, 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: nevoľnosť, závrat, porucha rovnováhy, úzkosť, únava, podráždenosť, agresivita, nespavosť, depresia a samovražedné myšlienky. Vo všeobecnosti boli nežiaduce reakcie spojené s predávkovaním brivaracetamom v súlade so známymi nežiaducimi reakciami.

Liečba predávkovania

K dispozícii nie je 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, ktorý sa nachádza na presynaptickej úrovni v neurónoch a v endokrinných bunkách. Hoci presnú úlohu tohto proteínu je potrebné ešte objasniť, preukázalo sa, že moduluje exocytózu neurotransmiterov. Predpokladá sa, že väzba na SV2A predstavuje primárny mechanizmus antikonvulzívnej aktivity brivaracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2. Celkovo bol brivaracetam účinný pri prídavnej terapii parciálnych záchvatov u pacientov vo veku 16 rokov a starších v dávke medzi 50 mg/deň a 200 mg/deň.

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

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

			(p < 0,001)	(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 liečiva v štúdií

~ dávka sa neštudovala

* štatisticky významné

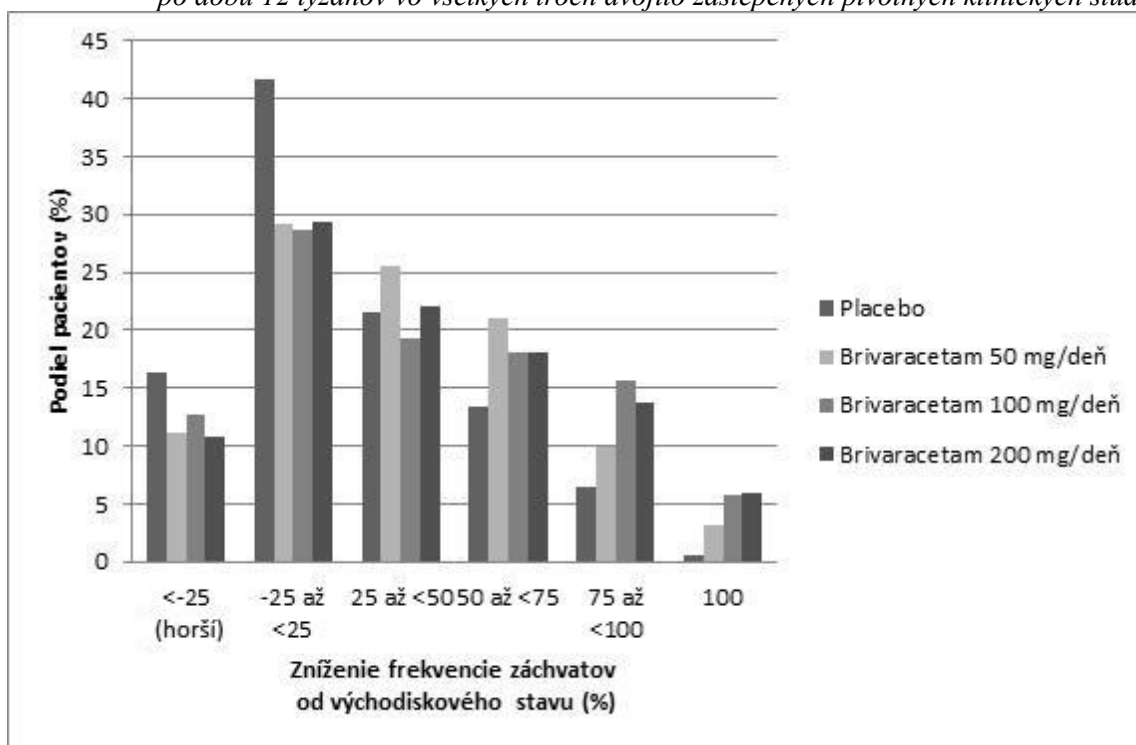
(1) Približne 20 % pacientov dostávalo súbežne levetiracetam

(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 oproti placebo vyššie pri dávke 100 mg/deň ako pri dávke 50 mg/deň. Okrem zvýšenia výskytu somnolencie a únavy závislého od dávky mal brivaracetam pri dávke 50 mg/deň a 100 mg/deň podobný bezpečnostný profil vrátane nežiaducich udalostí súvisiacich s 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 oproti východiskovému stavu vo všetkých 3 štúdiách. Pacienti s viac ako 25 % zvýšením parciálnych záchvatov sú uvedení úplne naľavo ako „horší“. Pacienti so zlepšením percentuálneho zníženia frekvencie POS oproti východiskového stavu sú uvedení v 4 kategóriách napravo. Percento pacientov s najmenej 50 % znížením frekvencie záchvatov bolo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pre placebo, zodpovedajúce 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň.

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



V súhrnnej analýze troch pivotných klinických štúdií sa nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti (merané ako 50 % odpoveď respondérov) v rozmedzí dávok 50 mg/deň až 200 mg/deň, keď sa brivaracetam kombinoval s antiepileptikami vyvolávajúcimi alebo nevyvolávajúcimi indukciu enzýmov. V klinických štúdiách dosiahlo stav bez záchvatov 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientov s brivaracetamom v dávke zodpovedajúcej 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň a to v priebehu liečebnej periódy v trvaní 12 týždňov v porovnaní s 0,5 % (2/418) pacientov s placebom.

Zlepšenie mediánu percentuálneho zníženia frekvencie záchvatov za 28 dní sa pozorovalo u pacientov s typom záchvatov IC (sekundárne generalizované tonicko-klonické záchvaty) vo východiskovom stave liečených brivaracetamom (66,6 % (n = 62), 61,2 % (n = 100) a 82,1 % (n = 75) z pacientov s brivaracetamom v zodpovedajúcej dávke 50 mg/deň, 100 mg/deň a 200 mg/deň v porovnaní s placebom 33,3 % (n = 115)).

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

Liečba levetiracetamom

V dvoch randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 sa levetiracetam podával ako súběžné antiepileptikum asi u 20 % pacientov. Aj keď je počet osôb obmedzený, u pacientov, ktorí súběžne užívali levetiracetam, nebol pozorovaný žiadny prínos brivaracetamu oproti placebo, čo môže reflektovať kompetíciu vo väzbovom mieste SVA2. Nepozorovali sa žiadne dodatočné riziká týkajúce sa bezpečnosti alebo znášanlivosti.

V tretej štúdii preukázala vopred špecifikovaná analýza 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 ľudia (65 rokov a starší)

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

Otvorené predĺžené štúdie

Zo všetkých štúdií bolo zaradených do dlhodobých otvorených predĺžených štúdií 81,7 % pacientov, ktorí dokončili randomizované štúdie. Od vstupu do randomizovaných štúdií bolo 5,3 % jedincov exponovaných brivaracetamu po dobu 6 mesiacov (n = 1 500) bez záchvatov v porovnaní s 4,6 % a 3,7 % u jedincov exponovaných po dobu 12 mesiacov (n = 1 188) a 24 mesiacov (n = 847). Nakoľko však vysoké percento jedincov (26 %) prerušilo liečbu v otvorených štúdiách z dôvodu nedostatočnej účinnosti, mohlo dôjsť ku skresleniu, nakoľko jedinci, ktorí zostali v 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. Skúsenosti s antiepileptikami naznačujú, že výsledky štúdií účinnosti vykonávaných u dospelých pacientov možno u detí extrapolovať smerom nadol až do veku 2 rokov za predpokladu, že sa stanovia adaptácie pediatrických dávok a preukáže sa bezpečnosť (pozri časti 5.2 a 4.8). Dávky pre pacientov vo veku od 2 rokov boli definované adaptáciami dávok podľa telesnej hmotnosti, ktoré boli stanovené tak, aby sa dosiahli podobné plazmatické koncentrácie, ako sú pozorované u dospelých pacientov užívajúcich účinné dávky (časť 5.2).

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

200 mg/deň. U detí s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou bola začiatočná dávka brivaracetamu 50 mg/deň a podľa odpovede a znášanlivosti sa dávka zvyšovala po 50 mg/deň týždenne maximálne na 200 mg/deň.

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

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s 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 filmom obalené tablety, perorálny roztok a roztok na intravenóznú injekciu vykazujú identickú AUC, zatiaľ čo maximálna plazmatická koncentrácia je mierne vyššia po intravenóznom podaní. Brivaracetam vykazuje lineárnu a od času nezávislú farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou a ďalej úplnú absorpciu, veľmi nízku väzbu na proteíny, renálnu exkréciu po rozsiahlej biotransformácii a farmakologicky inaktívne metabolity.

Absorpcia

Brivaracetam sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje a absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Medián $t_{\max}$ pre tablety užívané bez jedla je 1 hodina (rozsah $t_{\max}$ je 0,25 až 3 hod). Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku spomalilo rýchlosť absorpcie (medián $t_{\max}$ 3 hod) a znížilo maximálnu plazmatickú koncentráciu (37 % pokles) brivaracetamu, pričom rozsah absorpcie zostal nezmenený.

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

Brivaracetam je primárne metabolizovaný hydrolýzou svojej amidovej časti za vzniku zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny (približne 60 % eliminácie) a sekundárne hydroxyláciou propylového vedľajšieho reťazca (približne 30 % eliminácie). Hydrolýza amidovej časti, ktorá vedie k vzniku metabolitu povahy karboxylovej kyseliny (34 % dávky v moči) je podporovaná pečňovou a mimopečňovou amidázou. *In vitro* je hydroxylácia brivaracetamu sprostredkovaná v prvom rade CYP2C19. Obidva metabolity sú ďalej metabolizované za vzniku bežnej hydroxylovanej kyseliny, ktorá vzniká prevažne hydroxyláciou postranného propylového reťazca metabolitu kyseliny karboxylovej (hlavne prostredníctvom CYP2C9). *In vivo*, u ľudí s neúčinnou mutáciou CYP2C19, sa tvorba hydroxymetabolitu znižuje 10-násobne, zatiaľ čo samotný brivaracetam sa zvyšuje o 22 % alebo 42 % u jedincov 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* nie je brivaracetam substrátom ľudského P-glykoproteínu (P-gp), proteínov mnohopočetnej liekovej rezistencie (*multidrug resistance proteins*, MRP) 1 a 2 a pravdepodobne ani polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (*organic anion transporter polypeptide 1B1*, OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázali, že metabolizmus brivaracetamu by nemal byť významne ovplyvnený CYP inhibítormi (napr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4).

In vitro nebol brivaracetam 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 ľudia (65 rokov a starší)

V štúdiu u starších ľudí (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 2 x 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

Štúdia u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m² bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu bola stredne zvýšená (+ 21 %) voči zdravým jedincom, zatiaľ čo AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny boli zvýšené 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 ohľadne bezpečnosti. Brivaracetam sa neštudoval u pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

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

Telesná hmotnosť

Odhadol sa 40 % pokles plazmatickej koncentrácie rovnovážneho stavu v rozsahu telesnej hmotnosti od 46 kg do 115 kg. Nepovažuje sa to však za klinicky významný rozdiel.

Pohlavie

Medzi pohlaviami nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike brivaracetamu.

Rasa

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Pediatrická populácia

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

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje pre 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 pozorovali sa pri násobkoch (vyšších než 50 x) farmakologicky účinnej dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Brivaracetam neovplyvnil učenie a funkciu pamäte.

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

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

Brivaracetam neovplyvnil fertilitu samíc ani samcov a nepreukázal sa žiadny teratogénny potenciál u potkanov ani králikov. Embryotoxicita bola pozorovaná u králikov pri dávke brivaracetamu toxickkej pre matky s úrovňou expozície 8-násobku klinickej AUC expozície pri maximálnej odporúčanej dávke. U potkanov sa preukázalo, že brivaracetam ľahko prestupuje placentou a vylučuje sa do materského mlieka u laktujúcich samíc potkanov v koncentráciách podobných plazmatickým koncentráciám u matiek.

Brivaracetam u potkanov nepreukázal žiadny potenciál na závislosť.

Štúdie u nedospelých zvierat

U nedospelých potkanov expozičné hladiny 6-násobnej až 15-násobnej klinickej AUC expozície brivaracetamu pri maximálnej odporúčanej dávke vyvolávali vývinové nežiaduce účinky (napr. mortalitu, klinické prejavy, zníženie telesnej hmotnosti a nižšiu hmotnosť mozgu). Nezaznamenali sa žiadne nežiaduce účinky na funkciu CNS, žiadne neuropatologické ani histopatologické vyšetrenia mozgu. U nedospelých psov boli brivaracetamom indukované zmeny pri expozícii 6-násobnému zvýšeniu hladín klinickej AUC podobné zmenám pozorovaným u dospelých zvierat. V štandardných ukazovateľoch vývinu alebo maturácie sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (typ 102) (E460)
hypromelóza 2910 (5 mPa s) (E464)
sodná soľ kroskarmelózy
bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Filmotvorná vrstva

Breluncol 10 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
uhličitan vápenatý (E170)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)

Breluncol 25 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
uhličitan vápenatý (E170)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

Breluncol 50 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
uhličitan vápenatý (E170)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

Breluncol 75 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
uhličitan vápenatý (E170)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Breluncol 100 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)

uhličitan vápenatý (E170)

makrogol 4000 (E1521)

mastenec (E553b)

čierny oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Breluncol sa dodáva v blistrových baleniach alebo vo fľašiach.

Breluncol je dostupný v hliník-OPA/Alu/PVC blistroch obsahujúcich 14, 56 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo v multibaleniach obsahujúcich 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet alebo perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami obsahujúcich 14 x 1, 56 x 1 alebo 100 x 1 filmom obalených tabliet alebo v multibaleniach obsahujúcich 168 (3 balenia po 56 x 1) filmom obalených tabliet.

Breluncol je dostupný aj vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE), uzavretých polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom, obsahujúcich 60 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 REGISTRÁCI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

Breluncol 10 mg filmom obalené tablety: 21/0429/25-S
Breluncol 25 mg filmom obalené tablety: 21/0430/25-S
Breluncol 50 mg filmom obalené tablety: 21/0431/25-S

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2024/00309-REG, 2024/00310-REG, 2024/00311-REG, 2024/00312-REG a 2024/00314-REG

Brelunol 75 mg filmom obalené tablety: 21/0432/25-S

Brelunol 100 mg filmom obalené tablet: 21/0433/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025