

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Briviact 10 mg potahované tablety
Briviact 25 mg potahované tablety
Briviact 50 mg potahované tablety
Briviact 75 mg potahované tablety
Briviact 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Briviact 10 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 10 mg.

Briviact 25 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 25 mg.

Briviact 50 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 50 mg.

Briviact 75 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 75 mg.

Briviact 100 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Briviact 10 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta o síle 10 mg obsahuje 88 mg laktózy.

Briviact 25 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta o síle 25 mg obsahuje 94 mg laktózy.

Briviact 50 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta o síle 50 mg obsahuje 189 mg laktózy.

Briviact 75 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta o síle 75 mg obsahuje 283 mg laktózy.

Briviact 100 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta o síle 100 mg obsahuje 377 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Briviact 10 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety, průměr 6,5 mm, s vyraženým „u10“ na jedné straně.

Briviact 25 mg potahované tablety

Šedé, oválné potahované tablety o rozměrech 8,9 mm x 5,0 mm a s vyraženým „u25“ na jedné straně.

Briviact 50 mg potahované tablety

Žluté, oválné potahované tablety o rozměrech 11,7 mm x 6,6 mm a s vyraženým „u50“ na jedné straně.

Briviact 75 mg potahované tablety

Nachové, oválné potahované tablety o rozměrech 13,0 mm x 7,3 mm a s vyraženým „u75“ na jedné straně.

Briviact 100 mg potahované tablety

Zelenošedé, oválné potahované tablety o rozměrech 14,5 mm x 8,1 mm a s vyraženým „u100“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Briviact je indikován jako přídatná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 4 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg/den nebo 100 mg/den, potřebná ke snížení počtu záchvatů na základě posouzení lékaře oproti potenciálním nežádoucím účinkům. Dávka se podává ve dvou stejných rozdělených dávkách, jednou ráno a jednou večer. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v dávkovém rozmezí 50 mg/den až 200 mg/den.

Opomenutá dávka

Jestliže pacienti opomenou užít jednu nebo více dávek, doporučuje se užít jednu dávku, jakmile si vzpomenou, a následující dávku vzít v obvyklé době ráno nebo večer. To může zabránit poklesu plazmatické koncentrace brivaracetamu pod účinnou hladinu, a tím znovupropuknutí záchvatů.

Ukončení léčby

Pokud je nutno podávání brivaracetamu ukončit, doporučuje se postupné snižování o 50 mg/den v týdenním intervalu. Po týdnu léčby dávkou 50 mg/den se doporučuje v posledním týdnu léčby dávka 20 mg/den.

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

Není nutná žádná úprava dávky u starších pacientů (viz bod 5.2).
Klinická zkušenost u pacientů ≥ 65 let je omezená.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 5.2). Podávání brivaracetamu se nedoporučuje u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin, kteří jsou léčeni dialýzou, vzhledem k nedostatku údajů.

Na základě údajů zjištěných u dospělých není u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Expozice vůči brivaracetamu byla zvýšená u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater. U dospělých má být zvažena počáteční dávka 50 mg/den. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je doporučena počáteční dávka 50 mg/den. Ve všech fázích poruchy funkce jater se doporučuje maximální denní dávka 150 mg podávaná ve 2 rozdělených dávkách (viz body 4.4 a 5.2). U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena počáteční dávka 1 mg/kg/den. Maximální dávka nemá překročit 3 mg/kg/den. U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky.

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování u dětí ve věku od 4 let a u dospívajících. Další podrobnosti jsou uvedeny pod tabulkou.

	Děti (≥ 4 roky) a dospívající s tělesnou hmotností ≥ 50 kg	Děti (≥ 4 roky) a dospívající s tělesnou hmotností < 50 kg
	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách
Terapeutické rozmezí dávek	50–200 mg/den	1–4 mg/kg/den
Doporučená počáteční dávka	50 mg/den (nebo 100 mg/den)*	1 mg/kg/den (nebo 2 mg/kg/den)*
Doporučená udržovací dávka	100 mg/den	2 mg/kg/den

* Na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů.

Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 100 mg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta může být dávka upravena v rozsahu účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 2 mg/kg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podávána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den.

Děti ve věku do 4 let

Bezpečnost a účinnost brivaracetamu u dětí ve věku méně než 4 roky nebyly dosud stanoveny. V současné době dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1, a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Potahované tablety brivaracetamu je nutno užívat perorálně, polykat celé a zapíjet tekutinou. Lze je užívat s jídlem i bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny v několika indikacích u pacientů léčených antiepileptiky, včetně brivaracetamu. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptik prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u brivaracetamu. Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ a chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu příznaků sebevražedného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc. Viz také bod 4.8, pediatrické údaje.

Porucha funkce jater

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientů s již existující poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Intolerance laktózy

Potahované tablety brivaracetamu obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Obsah sodíku

Brivaracetam potahované tablety obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakce byly provedeny jen u dospělých pacientů.

Farmakodynamické interakce

Současná léčba s levetiracetamem

V klinických studiích (ačkoli počet je velmi omezený) nebyl pozorován žádný přínos brivaracetamu versus placebo u pacientů současně užívajících levetiracetam. Nebyly doloženy žádné další údaje ohledně bezpečnosti a tolerability (viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Ve studii farmakokinetické a farmakodynamické interakce mezi brivaracetamem v jednorázové dávce 200 mg a ethanolem v kontinuální infuzi 0,6 g/l u zdravých subjektů nenastala žádná farmakokinetická interakce, ale brivaracetam přibližně zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkce, pozornost a paměť. Podávání brivaracetamu s alkoholem se nedoporučuje.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných látek na farmakokinetiku brivaracetamu

In vitro údaje naznačují, že brivaracetam má nízký interakční potenciál. Hlavní metabolickou cestou brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolýza. Druhá cesta zahrnuje hydroxylaci, která je zprostředkována CYP2C19 (viz bod 5.2).

Plazmatické koncentrace brivaracetamu se mohou zvýšit, je-li současně podáván se silnými inhibitory CYP2C19 (jako flukonazol, fluvoxamin), ale riziko klinicky významné interakce zprostředkované CYP2C19 je považováno za nízké.

Rifampicin

U zdravých dobrovolníků současné podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu brivaracetamu pod křivkou (AUC) o 45 %. Předepisující lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u kterých se zahajuje nebo ukončuje léčba rifampicinem.

Antiepileptika se silnou indukcí enzymů

Plazmatické koncentrace brivaracetamu klesají při současném podávání s antiepileptiky silně indukující enzymy (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), ale není nutná žádná úprava dávky (viz tabulka 1).

Jiné induktory enzymů

Očekává se, že jiné silné induktory enzymů (jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou také snížit systémovou expozici brivaracetamu. Proto zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou má být provedeno s opatrností.

Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky

Brivaracetam podávaný v dávkách 50 mg nebo 150 mg/den neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizován CYP3A4). Riziko klinicky relevantních CYP3A4 interakcí je považováno za nízké.

Studie *in vitro* prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoforem CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C19 (např. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Při zkoušení *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žádná CYP3A4 indukce nebyla nalezena *in vivo* (viz midazolam výše). CYP2B6 indukce nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2B6 (např. efavirenz). *In vitro* interakční studie k určení potenciálních inhibičních účinků na transportéry vedly k závěru, že nedochází k žádným klinicky významným účinkům s výjimkou pro OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42x vyšší, než je C_{max} při nejvyšší klinické dávce. Brivaracetam v dávce 200 mg/den může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3.

Antiepileptika

Potenciální interakce mezi brivaracetamem (50 mg/den až 200 mg/den) a jinými antiepileptiky byly zkoumány v souhrnné analýze plazmatických lékových koncentrací ze všech studií fáze 2-3, v populační farmakokinetické analýze v placebem kontrolovaných studiích fáze 2-3 a ve vyhrazených studiích lékových interakcí (pro následující antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a topiramát). Účinek vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“ a snížení jako „↓“ plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu času jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „ C_{max} “).

Tabulka 1: Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky

Současně podávané antiepiletikum	Vliv antiepiletika na koncentraci brivaracetamu v plazmě	Vliv brivaracetamu na koncentraci antiepiletika v plazmě
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	karbamazepin - žádný epoxid karbamazepinu ↑ (viz níže) není nutná žádná úprava dávky
Klobazam	žádné údaje	žádný
Klonazepam	žádné údaje	žádný
Lacosamid	žádné údaje	žádný
Lamotrigin	žádný	žádný
Levetiracetam	žádný	žádný
Oxkarbazepin	žádný	žádný (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný
Fenytoin	AUC 21 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	žádné údaje	žádný
Topiramát	žádný	žádný
Kyselina valproová	žádný	žádný
Zonisamid	žádné údaje	žádný

^a na základě studie týkající se podávání supratherapeutické dávky brivaracetamu 400 mg/den

Karbamazepin

Brivaracetam je středně účinný reverzibilní inhibitor epoxidové hydrolázy vyvolávající zvýšenou koncentraci epoxidu karbamazepinu, aktivního metabolitu karbamazepinu. V kontrolovaných studiích vzrostla plazmatická koncentrace epoxidu karbamazepinu v průměru o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou při dávkách brivaracetamu odpovídajících 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Nebyla pozorována žádná bezpečnostní rizika. Nebyl žádný aditivní účinek brivaracetamu a valproátu na AUC u epoxidu karbamazepinu.

Perorální kontraceptiva

Současné podávání brivaracetamu (100 mg/den) spolu s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovlivňovalo farmakokinetiku žádné látky. Když byl brivaracetam současně podáván v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) současně s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bylo pozorováno snížení AUC estrogenu o 27 % a snížení AUC progestinu o 23 %, a to bez dopadu na potlačení ovulace. Obecně nenastala žádná změna v profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lékaři by měli prodiskutovat plánované rodičovství a antikoncepci se ženami ve fertilním věku, které užívají brivaracetam (viz Těhotenství).

Jestliže se žena rozhodne otěhotnět, užívání brivaracetamu by mělo být opět přehodnoceno.

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a s antiepileptiky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že mezi potomky léčených žen s epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší, než je přibližně 3% výskyt malformací v běžné populaci. V léčené populaci byl pozorován nárůst malformací při polyterapii, ale rozsah, za který odpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Přerušování antiepileptické léčby může vést k exacerbaci

onemocnění, které může poškodit matku i plod.

Riziko spojené s brivaracetamem

K dispozici je omezené množství údajů o použití brivaracetamu u těhotných žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o placentárním transferu u člověka, ale brivaracetam rychle prochází placentou u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní potenciál brivaracetamu (viz bod 5.3).

Brivaracetam byl užíván v klinických studiích jako přídatná terapie a když byl užíván společně s karbamazepinem, vedl v závislosti na dávce k nárůstu koncentrace aktivního metabolitu, epoxidu karbamazepinu (viz bod 4.5). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

Z preventivních důvodů by brivaracetam neměl být užíván během těhotenství, pokud to není klinicky nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jasně převáží potenciální riziko pro plod).

Kojení

Není známo, zda se u člověka brivaracetam vylučuje do mateřského mléka. Studie u potkanů vylučování brivaracetamu do mateřského mléka prokázaly (viz bod 5.3). Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání brivaracetamu, přičemž je třeba zhodnotit přínos léku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a epoxidu karbamazepinu by se mohlo vylučování množství epoxidu karbamazepinu do mateřského mléka zvýšit. Není k dispozici dostatek údajů k určení klinického významu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl při léčbě brivaracetamem pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brivaracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci, závrať nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem (CNS). Pacientům je nutno doporučit neřídit vozidlo a neobsluhovat jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se neseznámí s účinky brivaracetamu na vykonávání těchto aktivit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Ve všech kontrolovaných a nekontrolovaných studiích u pacientů s epilepsií dostávalo brivaracetam 2388 subjektů, z nichž 1740 bylo léčeno ≥ 6 měsíců, 1363 ≥ 12 měsíců, 923 ≥ 24 měsíců a 569 ≥ 60 měsíců (5 let).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($>10\%$) při léčbě brivaracetamem byly somnolence (14,3 %) a závrať (11,0 %). Byly obvykle mírné až střední intenzity. Somnolence a únava (8,2 %) byly hlášeny ve vyšší míře při zvyšující se dávce. Typy nežádoucích účinků hlášených během prvních 7 dnů léčby se podobaly těm, které byly hlášeny během celkové doby léčby.

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientů randomizovaných k užívání brivaracetamu v příslušné dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a 1,7 % pro pacienty randomizované k užívání placeba. Nežádoucím účinkem, který vedl nejčastěji k ukončení léčby brivaracetamem, byly závrať (0,8 %) a konvulze (0,8 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě přehledu bezpečnostní databáze ze tří placebem kontrolovaných studií s pevnou dávkou u subjektů ve věku ≥ 16 let, uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky řazeny za sebou podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky z klinických studií
Infekce a infestace	časté	chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	časté	snížená chuť k jídlu
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivní reakce typu I
Psychiatrické poruchy	časté	deprese, anxieta, insomnie, iritabilita
	méně časté	sebevražedné představy, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
Poruchy nervového systému	velmi časté	závrať, somnolence
	časté	konvulze, vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	infekce horních cest dýchacích, kašel
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení, zácpa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0 % (0/459) pacientů s placebem. Čtyři z těchto subjektů měly snížený počet neutrofilů ve výchozím stavu a po zahájení léčby brivaracetamem došlo k dalšímu snížení počtu neutrofilů. Žádný z těchto 6 případů neutropenie nebyl závažný, nevyžadoval speciální léčbu ani nevedl k ukončení léčby brivaracetamem a žádný neměl přidružené infekce.

Sebevražedné představy byly hlášeny u 0,3 % (3/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0,7 % (3/459) pacientů s placebem. V krátkodobých klinických studiích brivaracetamu u pacientů s epilepsií nedošlo k žádnému případu dokonané sebevraždy a sebevražedného pokusu, nicméně oboje bylo hlášeno v otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

V průběhu klinického vývoje byly hlášeny reakce podobné časným hypersenzitivním reakcím typu I u malého počtu pacientů s brivaracetamem (9/3022).

Otevřené prodloužené studie

U pacientů, kteří byli sledováni v otevřených prodloužených studiích po dobu až 8 let, byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebem kontrolovaných studiích.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V otevřených, nekontrolovaných, dlouhodobých studiích byly sebevražedné představy hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů (častěji u dospívajících) v porovnání

s 2,4 % případů u dospělých a poruchy chování byly hlášeny u 24,8 % pediatrických pacientů v porovnání s 15,1 % u dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně intenzivní, nebyla závažná a nevedla k vysazení hodnoceného léku. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

Jsou k dispozici omezené bezpečnostní údaje z otevřených studií u dětí ve věku od 1 měsíce do < 4 let. Omezené údaje jsou k dispozici ohledně neurologického vývoje u dětí ve věku < 4 roky. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

Starší pacienti:

Ze 130 starších subjektů zahrnutých do fáze 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsií) bylo 100 ve věku 65-74 let a 30 ve věku 75-84 let. Bezpečnostní profil u starších pacientů se zdá být podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Je k dispozici omezená klinická zkušenost s předávkováním brivaracetamu u člověka. U zdravých subjektů, které užily jednotlivou dávku 1400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať.

Léčba předávkování

Není k dispozici žádné specifické antidotum pro předávkování brivaracetamem. Léčba předávkování zahrnuje obecná podpurná opatření. Protože se močí vylučuje méně než 10 % brivaracetamu, neočekává se, že hemodialýza významně zvýší clearance brivaracetamu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX23

Mechanismus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokou a selektivní afinitu k 2A proteinu synaptických vezikul (SV2A), transmembránový glykoprotein byl nalezen na presynaptické úrovni v neuronech a v endokrinních buňkách. Ačkoli přesnou roli tohoto proteinu je ještě nutno objasnit, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů. Má se za to, že vazba na SV2A představuje primární mechanismus protizáchvatové aktivity brivaracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu při přídatné terapii parciálních záchvatů (partial onset seizures-POS) byla stanovena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných multicentrických studiích s pevnou dávkou u subjektů ve věku 16 let a starších. Denní dávka brivaracetamu se v těchto studiích pohybovala v rozsahu 5 až 200 mg/den. Všechny studie začínaly základní periodou trvající 8 týdnů, následovanou 12 týdnů trvající léčebnou periodou bez titrace ve smyslu zvyšování dávky. 1558 pacientů dostávalo lék ze studie, z toho 1099 dostávalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do studie vyžadovala, aby měli pacienti nekontrolované parciální záchvaty navzdory léčbě buď 1, nebo 2

současně podávanými antiepileptiky. Bylo požadováno, aby pacienti prodělali přinejmenším 8 parciálních záchvatů během základní periody. Primárními cílovými parametry u studie fáze 3 bylo procento snížení frekvence POS oproti placebo a poměr respondérů s dosaženou 50% odpovědí založený na 50% snížení frekvence POS od výchozího stavu.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky na začátku studie byly karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoin (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián výchozí frekvence záchvatů napříč 3 studiemi byl 9 záchvatů během 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2. Celkově byl brivaracetam účinný při přidatné terapii parciálních záchvatů u pacientů ve věku 16 let a starších v dávce mezi 50 mg/den a 200 mg/den.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů během 28 dní

Studie	Placebo	Brivaracetam * statisticky signifikantní (hodnota p)		
		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
Studie N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Dosažení 50% odpovědi respondéra	16,73	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Dosažení 50% odpovědi respondéra	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Dosažení 50% odpovědi respondéra	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizovaní pacienti, kteří dostali nejméně 1 dávku léčiva ve studii

~ dávka nebyla studována

*statisticky významné

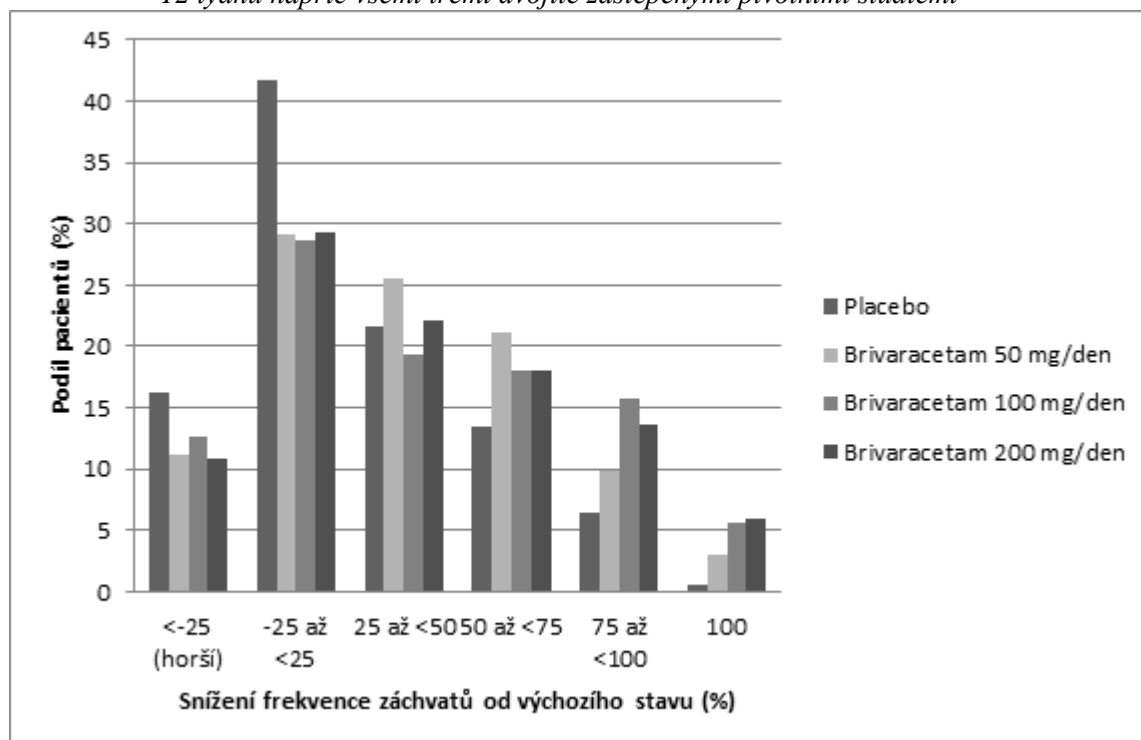
⁽¹⁾ Přibližně 20 % pacientů dostávalo současně levetiracetam

⁽²⁾ Primární výsledek pro N01252 nedosáhl statistické významnosti na základě sekvenčního zkoušení. Dávka 100 mg/den byla nominálně významná.

V klinických studiích bylo vyšší snížení frekvence záchvatů oproti placebo při dávce 100 mg/den než při dávce 50 mg/den. Na rozdíl od na dávce závislého zvýšení výskytu somnolence a únavy měl brivaracetam v dávce 50 mg/den a 100 mg/den podobný bezpečnostní profil včetně nežádoucích účinků se vztahem k CNS a při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procento pacientů (s výjimkou pacientů současně užívajících levetiracetam) podle kategorie snížení frekvence POS během 28 dní od výchozího stavu ve všech 3 studiích. Pacienti s více než 25% zvýšením parciálních záchvatů jsou uvedeni zcela nalevo jako „horší“. Pacienti se zlepšením procentuálního snížení frekvence POS od výchozího stavu jsou uvedeni ve 4 kategoriích napravo. Procento pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatu bylo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pro placebo, 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den (v tomto pořadí).

Obrázek 1: Podíl pacientů s brivaracetamem a placebem podle kategorie odpovědi záchvatů po dobu 12 týdnů napříč všemi třemi dvojitě zaslepenými pivotními studii



V souhrnné analýze tří pivotních studií nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako 50% odpověď respondérů) v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den, když je brivaracetam zkombinován s antiepileptiky vyvolávajícími nebo nevyvolávajícími indukci enzymů.

V klinických studiích dosáhlo stavu bez záchvatů 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientů s brivaracetamem v dávkách odpovídající 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a to během léčebné periody v trvání 12 týdnů ve srovnání s 0,5 % (2/418) pacientů s placebem.

Zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů od začátku léčby za 28 dní bylo pozorováno u pacientů s typem záchvatů IC (sekundární generalizované tonicko-klonické záchvaty) ve výchozím stavu léčených brivaracetamem, 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientů s brivaracetamem v odpovídající dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den ve srovnání s placebem 33,3 % (n=115).

Účinnost brivaracetamu v monoterapii nebyla ještě stanovena. Použití brivaracetamu v monoterapii se nedoporučuje.

Léčba levetiracetamem

Ve 2 randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byl levetiracetam podáván jako současně podávané antiepileptikum asi u 20 % pacientů. Ačkoli je počet subjektů limitován, nebyl u pacientů, kteří současně užívali levetiracetam, pozorován žádný přínos brivaracetamu oproti placebu, který by reflektoval kompetici na vazebném místě SV2A. Nebyly zjištěny žádné další okolnosti týkající se bezpečnosti a snášenlivosti.

Ve třetí studii předem specifikovaná analýza prokázala účinnost vůči placebu pro dávky 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů předtím užívajících levetiracetam. Nižší účinnost pozorovaná u těchto pacientů ve srovnání s pacienty neužívajícími levetiracetam byla pravděpodobně důsledkem vyššího počtu použitých předchozích antiepileptik a vyšší výchozí hodnoty frekvence záchvatů.

Starší pacienti (65 let a starší)

Tři pivotní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie zahrnovaly 38 starších pacientů ve věku mezi 65 a 80 roky. Třebaže jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s účinností u mladších

subjektů.

Otevřené prodloužené studie

Napříč všemi studiemi bylo zahrnuto do dlouhodobých otevřených prodloužených studií 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizované studie. Od vstupu do randomizovaných studií bylo 5,3 % subjektů s brivaracetamem po dobu 6 měsíců (n=1500) bez záchvatů ve srovnání s 4,6 % a 3,7 % u subjektů exponovaných po dobu odpovídající 12 měsíců (n=1188) a 24 měsíců (n=847). Nicméně protože vysoký podíl subjektů (26 %) přerušil léčbu v otevřených studiích kvůli nedostatečné účinnosti, mohlo dojít ke zkreslení, subjekty, které zůstaly ve studii, reagovaly lépe než ty, které předčasně ukončily.

Pediatrická populace

U dětí ve věku 4 let a starších mají parciální záchvaty podobný klinický projev jako u dospívajících a dospělých. Zkušenosti s antiepileptiky naznačují, že výsledky studií účinnosti prováděných u dospělých mohou být extrapolovány na děti směrem dolů až na věk 4 let, pokud byly stanoveny úpravy pediatrických dávek a byla prokázána bezpečnost (viz body 5.2 a 4.8). Dávky u pacientů ve věku od 4 let byly definovány úpravami dávky podle hmotnosti, které byly stanoveny tak, aby byly dosaženy podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých, kteří užívají účinné dávky (bod 5.2).

Dlouhodobá, nekontrovaná, otevřená studie hodnotící bezpečnost zahrnovala děti (od 4 let do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po dokončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), a děti zařazené přímo do studie hodnotící bezpečnost. Děti, které byly zařazené přímo, dostávaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti se dávka zvýšila až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě nedostalo vyšší dávku než 200 mg/den. U dětí s hmotností 50 kg nebo vyšší byla počáteční dávka brivaracetamu 50 mg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvýšena až na maximální dávku 200 mg/den s týdenním zvýšením dávky o 50 mg/den.

Ze sdružených údajů z otevřené studie hodnotící bezpečnost a farmakokinetické studie dostalo 149 dětí s parciálními záchvaty v přídatné terapii brivaracetam, z nichž 116 bylo léčeno po dobu ≥ 6 měsíců, 107 po dobu ≥ 12 měsíců, 58 po dobu ≥ 24 měsíců a 28 po dobu ≥ 36 měsíců.

Účinnost a snášenlivost brivaracetamu nebyla u pediatrických pacientů ve věku do 4 let stanovena (viz bod 4.2). Brivaracetam byl hodnocen u těchto pacientů v krátkodobé otevřené farmakokinetické studii a probíhající otevřené prodloužené studii u 16 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 4 let (viz bod 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila závazek předložit výsledky studií s brivaracetamem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s epilepsií s parciálními záchvaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam potahované tablety, perorální roztok a roztok pro intravenózní injekci vykazují identickou AUC, zatímco maximální plazmatická koncentrace je mírně vyšší po intravenózním podání. Brivaracetam vykazuje lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuální variabilitou a dále úplnou absorpci, nízkou vazbu na proteiny, renální exkreci po rozsáhlé biotransformaci a farmakologicky inaktivní metabolity.

Absorpce

Brivaracetam je rychle a úplně absorbován po perorálním podání a absolutní biologická dostupnost je přibližně 100%. Medián t_{max} pro tablety užití bez jídla je 1 hodina (rozsah t_{max} je 0,25 až 3 h).

Současné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku zpomalilo rychlost absorpce (medián t_{max} 3 h) a snížilo maximální plazmatickou koncentraci (37% pokles) brivaracetamu, přičemž rozsah absorpce zůstal nezměněn.

Distribuce

Brivaracetam se slabě váže ($\leq 20\%$) na plazmatické proteiny. Distribuční objem je 0,5 l/kg, což je hodnota blízká celkovému množství tělesné vody.

Buněčné membrány jsou pro brivaracetam vysoce permeabilní z důvodu jeho lipofilie (log P).

Biotransformace

Brivaracetam je primárně metabolizován hydrolyzou své amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60% eliminace) a sekundárně hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (přibližně 30% eliminace). Hydrolyza amidové části vedoucí ke vzniku metabolitu povahy karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována jaterní a mimojaterní amidázou. *In vitro* je hydroxylace brivaracetamu zprostředkována v první řadě CYP2C19. Oba metabolity jsou dále metabolizovány za vzniku běžné hydroxylované kyseliny vznikající převážně hydroxylací postranního propylového řetězce metabolitu karboxylové kyseliny (zprostředkována hlavně CYP2C9). *In vivo* u člověka s neúčinnou mutací CYP2C19 se tvorba hydroxymetabolitu snižuje 10x, zatímco samotný brivaracetam se zvyšuje o 22 % nebo 42 % u jedinců s jednou nebo s oběma mutovanými alelami. Tři metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Eliminace

Brivaracetam je eliminován primárně metabolizací a vylučováním močí. Více než 95 % dávky včetně metabolitů se vylučuje do moči během 72 hodin po požití. Méně než 1 % dávky se vylučuje stolicí a méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje beze změny močí. Terminální plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 9 hodin. Celková plazmatická clearance byla u pacientů odhadnuta na 3,6 l/hod.

Linearita

Farmakokinetika je úměrná dávce od 10 do nejméně 600 mg.

Interakce s léčivými přípravky

Brivaracetam je eliminován více cestami, včetně vylučování ledvinami, na CYP nezávislou hydrolyzou a CYP zprostředkovanou oxidací. *In vitro* brivaracetam není u člověka substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), vícečetná léková rezistence proteinů (MRP – multidrug rezistence proteins) 1 a 2 a pravděpodobně ne polypeptidového transportéru organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázaly, že metabolismus brivaracetamu by neměl být významně ovlivněn žádným CYP inhibitorem (např. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 a 3A4).

Brivaracetam *in vitro* nebyl inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ani transportérů P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A2.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

Ve studii u starších pacientů (ve věku 65 až 79 let; clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m²), kteří užívali brivaracetam v dávce 400 mg/den s podáváním 2x denně, byl plazmatický poločas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny ve věku 65 až 75 let, a 9,3 hodiny u skupiny >75 let. Plazmatická clearance rovnovážného stavu brivaracetamu byla podobná (0,76 ml/min/kg) jako u mladých zdravých mužů (0,83 ml/min/kg) (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Studie u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m² bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu byla středně zvýšená (+21 %) v poměru ke zdravým subjektům zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byly zvýšeny 3x, 4x, a 21x (v uvedeném pořadí). Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla snížena 10x. Metabolit hydroxykyseliny v neklinických studiích nevyvolal žádné obavy ze strany bezpečnosti. Brivaracetam nebyl studován u pacientů léčených

hemodialýzou (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetická studie u subjektů s cirhózou jater (Child-Pugh třídy A, B, a C) ukázala podobná zvýšení expozice vůči brivaracetamu bez ohledu na závažnost onemocnění (50 %, 57 % a 59 %) v poměru k odpovídajícím zdravým subjektům (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii s třítydenním obdobím hodnocení a týdenní fixní třístupňovou titrací ve smyslu zvyšování dávky s použitím perorálního roztoku brivaracetamu bylo hodnoceno 99 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 16 let. Brivaracetam byl podáván v týdenních zvyšujících se dávkách přibližně 1 mg/kg/den, 2 mg/kg/den a 4 mg/kg/den. Všechny dávky byly upraveny podle tělesné hmotnosti a nepřekročily maximální dávku 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Po ukončení období hodnocení mohly být subjekty způsobilé pro vstup do dlouhodobého následného sledování, kde pokračovaly se svou poslední podávanou dávkou (viz bod 4.8). Bylo prokázáno, že plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce ve všech věkových skupinách. Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že dávka 2,0 mg/kg dvakrát denně vede ke stejné průměrné plazmatické koncentraci ustáleného stavu jako u dospělých užívajících 100 mg dvakrát denně. Odhadovaná plazmatická clearance byla 1,61 l/h u dětí vážících 20 kg, 2,18 l/h u dětí vážících 30 kg a 3,19 l/h u dětí vážících 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých pacientů (s tělesnou hmotností 70 kg) odhadnuta na 3,58 l/h. V současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

Tělesná hmotnost

Byl odhadnut 40% pokles plazmatické koncentrace ustáleného stavu v rozsahu tělesné hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však není považováno za klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice brivaracetamu.

Pohlaví

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice brivaracetamu mezi pohlavími.

Rasa

Farmakokinetika brivaracetamu nebyla významně ovlivněna rasou (kavkazská, asijská) při populačním farmakokinetickém modelování u pacientů s epilepsií. Počet pacientů s jiným etnickým pozadím byl omezený.

Farmakokinetické/ farmakodynamické vztahy

EC₅₀ (plazmatická koncentrace brivaracetamu odpovídající 50 % maximálního účinku) byla odhadnuta na 0,57 mg/l. Tato plazmatická koncentrace je mírně nad mediánem expozice po podávání brivaracetamu v dávkách 50 mg/den. Další snížení frekvence záchvatů se dostavuje při zvýšení dávky na 100 mg/den a dosahuje plató při dávce 200 mg/den.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve farmakologických studiích bezpečnosti měly převládající účinky souvislost s CNS (zejména přechodná deprese CNS a snížení spontánní lokomoční aktivity) a byly pozorovány při násobcích (vyšších než 50x) farmakologicky aktivní dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Učení a funkce paměti nebyly neovlivněny.

Nálezy nepozorované v klinických studiích, ale pozorované v toxikologických studiích s opakovaným podáváním u psů v podobné expozici ke klinické plazmatické AUC, jednalo se o hepatotoxické účinky (zejména porfyrie). Toxikologické údaje shromážděné o brivaracetamu a o strukturálně příbuzných sloučeninách ale ukazují, že jaterní změny se u psů vyvinuly působením mechanismů, které nejsou pro člověka relevantní. Žádné nežádoucí změny jater nebyly pozorovány u potkanů a opic při dlouhodobém podávání brivaracetamu s expozicí jasně převyšující AUC expozici 5 až 42x. CNS příznaky u opic (pády, ztráta rovnováhy, těžkopádné pohyby) se vyskytly u 64násobků klinické C_{max}. Tyto účinky byly méně patrné v průběhu času.

Studie genotoxicity neodhalily žádnou mutagenní nebo klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity neprokázaly žádný onkogenní potenciál u potkanů, zatímco zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů u myších samic je považován za důsledek negenotoxického fenoménu, známého u hlodavců, jehož mechanismus účinku se vztahuje k indukci jaterních enzymů, podobnou jako po fenobarbitalu.

Brivaracetam neovlivnil fertilitu samic ani samců, neprokázal se žádný teratogenní potenciál u potkanů nebo králíků. Embryotoxicita byla pozorována u králíků při dávce brivaracetamu toxické pro matky s expozicí 8x vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce. U potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno přestupuje transplacentárně a je vylučován do mateřského mléka u kojících samic potkanů v koncentracích podobným plazmatickým koncentracím u matek.

Brivaracetam u potkanů neprokázal žádný potenciál ke zneužívání.

Studie u nedospělých zvířat

U nedospělých potkanů expoziční hladiny 6-15násobné klinické AUC expozice brivaracetamu při maximální doporučené dávce vyvolávaly vývojové nežádoucí účinky (např. mortalitu, klinické projevy, snížení tělesné hmotnosti a pokles váhy mozku). Neobjevily se žádné nežádoucí účinky u funkcí CNS, žádné neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku. U nedospělých psů byly brivaracetamem indukované změny spojené s 6násobným zvýšením hladin AUC, podobným změnám pozorovaným u dospělých zvířat. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve standardních ukazatelích vývoje nebo maturace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

sodná sůl kroskarmelózy
monohydrát laktózy
betadex
laktóza
magnesium-stearát

Potahová soustava

Briviact 10 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastek.

Briviact 25 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastek
žlutý oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172).

Briviact 50 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350

mastek
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172).

Briviac 75 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastek
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172).

Briviac 100 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastek
žlutý oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Briviac 10 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a multipack obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

Briviac 25 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a multipack obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

Briviac 50 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a multipack obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

Briviac 75 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a multipack obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

Briviact 100 mg potahované tablety

- Balení 14, 56 potahovaných tablet a multipack obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v PVC/PCTFE/Al blistrech
- Balení 14 x 1 a 100 x1 potahovaná tableta v PVC/PCTFE/Al blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1073/001
EU/1/15/1073/002
EU/1/15/1073/003
EU/1/15/1073/004
EU/1/15/1073/005
EU/1/15/1073/006
EU/1/15/1073/007
EU/1/15/1073/008
EU/1/15/1073/009
EU/1/15/1073/010
EU/1/15/1073/011
EU/1/15/1073/012
EU/1/15/1073/013
EU/1/15/1073/014
EU/1/15/1073/015
EU/1/15/1073/016
EU/1/15/1073/017
EU/1/15/1073/018
EU/1/15/1073/019
EU/1/15/1073/020
EU/1/15/1073/023
EU/1/15/1073/024
EU/1/15/1073/025
EU/1/15/1073/026
EU/1/15/1073/027

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/01/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Briviact 10 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje brivaracetamum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 239,8 mg sorbitolu (E420), 1 mg methylparabenu (E218), 1,16 mg sodíku a maximálně 5,5 mg propylenglykolu (E1520).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Mírně viskózní, čirá, bezbarvá až nažloutlá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Briviact je indikován jako přídatná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 4 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg nebo 100 mg/den, potřebná ke snížení počtu záchvatů na základě posouzení lékaře oproti potenciálním nežádoucím účinkům. Dávka se podává ve dvou stejných rozdělených dávkách, jednou ráno a jednou večer. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v dávkovém rozmezí 50 mg/den až 200 mg/den.

Opomenutá dávka

Jestliže pacienti opomenou užít jednu nebo více dávek, doporučuje se užít jednu dávku, jakmile si vzpomenu, a následující dávku vzít v obvyklé době ráno nebo večer. To může zabránit poklesu plazmatické koncentrace brivaracetamu pod účinnou hladinu, a tím znovupropuknutí záchvatů.

Ukončení léčby

Pokud je nutno podávání brivaracetamu ukončit, doporučuje se postupné snižování o 50 mg/den v týdenním intervalu. Po týdnu léčby dávkou 50 mg/den se doporučuje v posledním týdnu léčby dávka 20 mg/den.

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

Není nutná žádná úprava dávky u starších pacientů (viz bod 5.2).
Klinická zkušenost u pacientů ≥ 65 let je omezená.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 5.2). Podávání brivaracetamu se nedoporučuje u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin, kteří jsou léčeni dialýzou, vzhledem k nedostatku údajů.

Na základě údajů zjištěných u dospělých není u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Expozice vůči brivaracetamu byla zvýšená u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater. U dospělých má být zvážena počáteční dávka 50 mg/den. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je doporučena počáteční dávka 50 mg/den. Ve všech fázích poruchy funkce jater se doporučuje maximální denní dávka 150 mg podávaná ve 2 rozdělených dávkách (viz body 4.4 a 5.2). U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena počáteční dávka 1 mg/kg/den. Maximální dávka nemá překročit 3 mg/kg/den. U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky. Doporučuje se, aby rodič a pečovatel podávali perorální roztok Briviacet pomocí odměrky (10ml nebo 5ml perorální dávkovací stříkačka), která je přiložena v krabici.

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování u dětí ve věku od 4 let a u dospívajících. Další podrobnosti jsou uvedeny pod tabulkou.

	Děti (≥ 4 roky) a dospívající s tělesnou hmotností ≥ 50 kg	Děti (≥ 4 roky) a dospívající s tělesnou hmotností < 50 kg
	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách
Terapeutické rozmezí dávek	50–200 mg/den	1–4 mg/kg/den
Doporučená počáteční dávka	50 mg/den (nebo 100 mg/den)*	1 mg/kg/den (nebo 2 mg/kg/den)*
Doporučená udržovací dávka	100 mg/den	2 mg/kg/den

* Na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů.

Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 100 mg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta může být dávka upravena v rozsahu účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 2 mg/kg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podávána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den.

Dávka na jedno podání pro každého pacienta má být vypočtena podle následující rovnice:

$$\text{Objem na podání (ml)} = [\text{hmotnost (kg)} \times \text{denní dávka (mg/kg/den)}] \times 0,05$$

Následující tabulka uvádí příklady objemů perorálního roztoku na podání v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem perorálního roztoku se vypočítá podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Hmotnost	Objemy perorálního roztoku, které mají být podány			
	<i>Pro dávku 1 mg/kg/den</i> podání 0,05 ml/kg (odpovídá podání 0,5 mg/kg)	<i>Pro dávku 2 mg/kg/den</i> podání 0,1 ml/kg (odpovídá podání 1 mg/kg)	<i>Pro dávku 3 mg/kg/den</i> podání 0,15 ml/kg (odpovídá podání 1,5 mg/kg)	<i>Pro dávku 4 mg/kg/den</i> podání 0,2 ml/kg (odpovídá podání 2 mg/kg)
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1 ml (10 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)
20 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)
25 kg	1,25 ml (12,5 mg)	2,5 ml (25 mg)	3,75 ml (37,5 mg)	5 ml (50 mg)
30 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)
35 kg	1,75 ml (17,5 mg)	3,5 ml (35 mg)	5,25 ml (52,5 mg)	7 ml (70 mg)
40 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
45 kg	2,25 ml (22,5 mg)	4,5 ml (45 mg)	6,75 ml (67,5 mg)	9 ml (90 mg)
50 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

Děti ve věku do 4 let

Bezpečnost a účinnost brivaracetamu u dětí ve věku méně než 4 roky nebyly dosud stanoveny. V současné době dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1, a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální roztok brivaracetamu lze před spolyknutím naředit vodou nebo džusem a může se užívat současně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Perorální roztok brivaracetamu lze podávat nazogastriickou nebo gastrostomickou sondou.

Perorální roztok Briviact je dodáván s 5ml a 10ml perorální dávkovací stříkačkou s adaptérem.

Perorální dávkovací stříkačka (o objemu 5 ml se stupnicí po 0,1 ml) s adaptérem doporučena k použití u pacientů s tělesnou hmotností menší než 20 kg nebo u pacientů, kteří potřebují maximální dávku 50 mg (5 ml) brivaracetamu na jedno podání.

U pacientů s tělesnou hmotností menší než 20 kg je nutné použít 5ml perorální stříkačku, aby bylo zajištěno přesné dávkování, protože perorální injekční stříkačka o objemu 10 ml neumožňuje přesné

měření objemů < 1 ml.

Jedna plná 5ml perorální dávkovací stříkačka odpovídá 50 mg brivaracetamu. Minimální extrahovatelný objem je 0,25 ml, což je 2,5 mg brivaracetamu. Od odměrné značky 0,1 ml odpovídá každý díl stupnice 0,1 ml, což je 1 mg brivaracetamu. Dále jsou od objemu 0,25 ml až do 5 ml zobrazeny další značky stupnice označující dílky 0,25 ml a 0,75 ml.

Perorální dávkovací stříkačka (o objemu 10 ml se stupnicí po 0,25 ml) s adaptérem doporučená k použití u pacientů o hmotnosti vyšší než 20 kg nebo u pacientů, kteří potřebují dávku mezi 50 mg a 100 mg (5 ml až 10 ml) brivaracetamu na jedno podání.

Jedna plná 10ml perorální dávkovací stříkačka odpovídá 100 mg brivaracetamu. Minimální extrahovatelný objem je 1 ml, což je 10 mg brivaracetamu. Od odměrné značky 1 ml odpovídá každý díl stupnice 0,25 ml, což je 2,5 mg brivaracetamu.

Návod k použití je uveden v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny v několika indikacích u pacientů léčených antiepileptiky, včetně brivaracetamu. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku není znám a u brivaracetamu dostupné údaje nevyklučují zvýšené riziko.

Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ a chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu příznaků sebevražedného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc. Viz také bod 4.8, pediatrické údaje.

Porucha funkce jater

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientů s již existující poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Obsah sodíku

Brivaracetam perorální roztok obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Intolerance fruktózy

Perorální roztok obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nemají tento přípravek užívat.

Pomocné látky, které mohou způsobit intoleranci

Perorální roztok obsahuje methylparaben (E218), který může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Brivaracetam perorální roztok obsahuje propylenglykol (E1520).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakce byly provedeny jen u dospělých pacientů.

Farmakodynamické interakce

Současná léčba s levetiracetamem

V klinických studiích (ačkoli počet je velmi omezený) nebyl pozorován žádný přínos brivaracetamu versus placebo u pacientů současně užívajících levetiracetam. Nebyly doloženy žádné další údaje ohledně bezpečnosti a tolerability (viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Ve studii farmakokinetické a farmakodynamické interakce mezi brivaracetamem v jednorázové dávce 200 mg a ethanolem v kontinuální infuzi 0,6 g/l u zdravých subjektů nenastala žádná farmakokinetická interakce, ale brivaracetam přibližně zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkce, pozornost a paměť. Podávání brivaracetamu s alkoholem se neporučuje.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných látek na farmakokinetiku brivaracetamu

In vitro údaje naznačují, že brivaracetam má nízký interakční potenciál. Hlavní metabolickou cestou brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolýza. Druhá cesta zahrnuje hydroxylaci, která je zprostředkována CYP2C19 (viz bod 5.2).

Plazmatické koncentrace brivaracetamu se mohou zvýšit, je-li současně podáván se silnými inhibitory CYP2C19 (jako flukonazol, fluvoxamin), ale riziko klinicky významné interakce zprostředkované CYP2C19 je považováno za nízké.

Rifampicin

U zdravých dobrovolníků současně podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu brivaracetamu pod křivkou (AUC) o 45 %. Předepisující lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u kterých se zahajuje nebo ukončuje léčba rifampicinem.

Antiepileptika se silnou indukcí enzymů

Plazmatické koncentrace brivaracetamu klesají při současném podávání s antiepileptiky silně indukující enzymy (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), ale není nutná žádná úprava dávky (viz tabulka 1).

Jiné induktory enzymů

Očekává se, že jiné silné induktory enzymů (jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou také snížit systémovou expozici brivaracetamu. Proto zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou má být provedeno s opatrností.

Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky

Brivaracetam podávaný v dávkách 50 mg nebo 150 mg/den neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizován CYP3A4). Riziko klinicky relevantních CYP3A4 interakcí je považováno za nízké.

Studie *in vitro* prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoformou CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C19 (např. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Při zkoušení *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žádná CYP3A4 indukce nebyla nalezena *in vivo* (viz midazolam výše). CYP2B6 indukce nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků přípravků metabolizovaných CYP2B6 (např. efavirenz). *In vitro* interakční studie k určení potenciálních inhibičních účinků na transportéry vedly k závěru, že nedochází k žádným klinicky významným účinkům s výjimkou pro OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42x vyšší, než je C_{max} při nejvyšší klinické dávce. Brivaracetam v dávce 200 mg/den může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3.

Antiepileptika

Potenciální interakce mezi brivaracetamem (50 mg/den až 200 mg/den) a jinými antiepileptiky byly zkoumány v souhrnné analýze plazmatických lékových koncentrací ze všech studií fáze 2-3 a v populační farmakokinetické analýze v placebem kontrolovaných studiích fáze 2-3 a ve vyhrazených studiích lékových interakcí (pro následující antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a topiramát). Účinek vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako “↑” a snížení jako “↓” plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu času jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C_{max}“).

Tabulka 1: Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky

Současné podávané antiepileptikum	Vliv antiepileptika na koncentraci brivaracetamu v plazmě	Vliv brivaracetamu na koncentraci antiepileptika v plazmě
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	karbamazepin - žádný epoxid karbamazepinu ↑ (viz níže) není nutná žádná úprava dávky
Klobazam	žádné údaje	žádný
Klonazepam	žádné údaje	žádný
Lacosamid	žádné údaje	žádný
Lamotrigin	žádný	žádný
Levetiracetam	žádný	žádný
Oxkarbazepin	žádný	žádný (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný
Fenytoin	AUC 21 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	žádné údaje	žádný
Topiramát	žádný	žádný
Kyselina valproová	žádný	žádný
*Zonisamid	žádné údaje	žádný

^a na základě studie týkající se podávání supratherapeutické dávky brivaracetamu 400 mg/den

Karbamazepin

Brivaracetam je středně účinný reverzibilní inhibitor epoxidové hydrolázy vyvolávající zvýšenou koncentraci epoxidu karbamazepinu, aktivního metabolitu karbamazepinu. V kontrolovaných studiích vzrostla plazmatická koncentrace epoxidu karbamazepinu v průměru o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou při dávkách brivaracetamu odpovídajících 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Nebyla pozorována žádná bezpečnostní rizika. Nebyl žádný aditivní účinek brivaracetamu a valproátu na AUC u epoxidu karbamazepinu.

Perorální kontraceptiva

Současné podávání brivaracetamu (100 mg/den) spolu s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovlivňovalo farmakokinetiku žádné látky. Když byl brivaracetam současně podáván v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) současně s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bylo pozorováno snížení AUC estrogenu o 27 % a snížení AUC progestinu o 23 %, a to bez dopadu na potlačení ovulace. Obecně nenastala žádná změna v profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lékaři by měli prodiskutovat plánované rodičovství a antikoncepci se ženami ve fertilním věku, které užívají brivaracetam (viz Těhotenství).

Jestliže se žena rozhodne otěhotnět, užívání brivaracetamu by mělo být opět přehodnoceno.

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a s antiepileptiky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že mezi potomky léčených žen s epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší, než je přibližně 3% výskyt malformací v běžné populaci. V léčené populaci byl pozorován nárůst malformací při polyterapii, ale rozsah, za který odpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Přerušení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

Riziko spojené s brivaracetamem

K dispozici je omezené množství údajů o použití brivaracetamu u těhotných žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o placentárním transferu u člověka, ale brivaracetam rychle prochází placentou u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní potenciál brivaracetamu (viz bod 5.3).

Brivaracetam byl užíván v klinických studiích jako přídatná terapie a když byl užíván společně s karbamazepinem, vedl v závislosti na dávce k nárůstu koncentrace aktivního metabolitu, epoxidu karbamazepinu (viz bod 4.5). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

Z preventivních důvodů by brivaracetam neměl být užíván během těhotenství, pokud to není klinicky nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jasně převáží potenciální riziko pro plod).

Kojení

Není známo, zda se u člověka brivaracetam vylučuje do mateřského mléka. Studie u potkanů vylučování brivaracetamu do mateřského mléka prokázaly (viz bod 5.3). Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání brivaracetamu, přičemž je třeba zhodnotit přínos léku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a epoxidu karbamazepinu by se mohlo vylučování množství epoxidu karbamazepinu do mateřského mléka zvýšit. Není k dispozici dostatek údajů k určení klinického významu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl při léčbě brivaracetamem pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brivaracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci, závratě nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem (CNS). Pacientům je nutno doporučit neřídit vozidlo a neobsluhovat jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se neseznámí s účinky brivaracetamu na vykonávání těchto aktivit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Ve všech kontrolovaných a nekontrolovaných studiích u pacientů s epilepsií dostávalo brivaracetam 2388 subjektů, z nichž 1740 bylo léčeno ≥ 6 měsíců, 1363 ≥ 12 měsíců, 923 ≥ 24 měsíců a 569 ≥ 60 měsíců (5 let).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($>10\%$) při léčbě brivaracetamem byly somnolence (14,3 %) a závrať (11,0 %). Byly obvykle mírné až střední intenzity. Somnolence a únava (8,2 %) byly hlášeny

ve vyšší míře při zvyšující se dávce. Typy nežádoucích účinků hlášených během prvních 7 dnů léčby se podobaly těm, které byly hlášeny během celkové doby léčby.

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientů randomizovaných k užívání brivaracetamu v příslušné dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a 1,7 % pro pacienty randomizované k užívání placeba. Nežádoucím účinkem, který vedl nejčastěji k ukončení léčby brivaracetamem, byly závrať (0,8 %) a konvulze (0,8 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě přehledu bezpečnostní databáze ze tří placebem kontrolovaných studií s pevnou dávkou u subjektů ≥ 16 let, uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky řazeny za sebou podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky z klinických studií
Infekce a infestace	časté	chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	časté	snížená chuť k jídlu
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivní reakce typu I
Psychiatrické poruchy	časté	deprese, anxieta, insomnie, iritabilita
	méně časté	sebevražedné představy, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
Poruchy nervového systému	velmi časté	závrať, somnolence
	časté	konvulze, vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	infekce horních cest dýchacích, kašel
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení, zácpa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0 % (0/459) pacientů s placebem. Čtyři z těchto subjektů měly snížený počet neutrofilů ve výchozím stavu a po zahájení léčby brivaracetamem došlo k dalšímu snížení počtu neutrofilů. Žádný z těchto 6 případů neutropenie nebyl závažný, nevyžadoval speciální léčbu ani nevedl k ukončení léčby brivaracetamem a žádný neměl přidružené infekce.

Sebevražedné představy byly hlášeny u 0,3 % (3/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0,7 % (3/459) pacientů s placebem. V krátkodobých klinických studiích brivaracetamu u pacientů s epilepsií nedošlo k žádnému případu dokonané sebevraždy a sebevražedného pokusu, nicméně oboje bylo hlášeno v otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

V průběhu klinického vývoje byly hlášeny reakce podobné časným hypersenzitivním reakcím typu I u malého počtu pacientů s brivaracetamem (9/3022).

Otevřené prodloužené studie

U pacientů, kteří byli sledováni v otevřených prodloužených studiích po dobu až 8 let, byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebem kontrolovaných studiích.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V otevřených, nekontrolovaných, dlouhodobých studiích byly sebevražedné představy hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů (častěji u dospívajících) v porovnání s 2,4 % případů u dospělých a poruchy chování byly hlášeny u 24,8 % pediatrických pacientů v porovnání s 15,1 % u dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně intenzivní, nebyla závažná a nevedla k vysazení hodnoceného léku. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

Jsou k dispozici omezené bezpečnostní údaje z otevřených studií u dětí ve věku od 1 měsíce do < 4 let. Omezené údaje jsou k dispozici ohledně neurologického vývoje u dětí ve věku < 4 roky. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

Starší pacienti

Ze 130 starších subjektů zahrnutých do fáze 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsií) bylo 100 ve věku 65-74 let a 30 ve věku 75-84 let. Bezpečnostní profil u starších pacientů se zdá být podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Je k dispozici omezená klinická zkušenost s předávkováním brivaracetamu u člověka. U zdravých subjektů, které užily jednotlivou dávku 1400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať.

Léčba předávkování

Není k dispozici žádné specifické antidotum pro předávkování brivaracetamem. Léčba předávkování zahrnuje obecná podpurná opatření. Protože se močí vylučuje méně než 10 % brivaracetamu, neočekává se, že hemodialýza významně zvýší clearance brivaracetamu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX23

Mechanismus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokou a selektivní afinitu k 2A proteinu synaptických vezikul (SV2A), transmembránový glykoprotein byl nalezen na presynaptické úrovni v neuronech a v endokrinních buňkách. Ačkoli přesnou roli tohoto proteinu je ještě nutno objasnit, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů. Má se za to, že vazba na SV2A představuje primární mechanismus protizáchvatové aktivity brivaracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu při přídatné terapii parciálních záchvatů (partial onset seizures-POS) byla stanovena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných multicentrických studiích s pevnou dávkou u subjektů ve věku 16 let a starších. Denní dávka brivaracetamu se v těchto studiích pohybovala v rozsahu 5 až 200 mg/den. Všechny studie začínaly základní periodou trvající 8 týdnů, následovanou 12 týdnů trvající léčebnou periodou bez titrace ve smyslu zvyšování dávky. 1558 pacientů dostávalo lék ze studie, z toho 1099 dostávalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do studie vyžadovala, aby měli pacienti nekontrolované parciální záchvaty navzdory léčbě buď 1, nebo 2 současně podávanými antiepileptiky. Bylo požadováno, aby pacienti prodělali přinejmenším 8 parciálních záchvatů během základní periody. Primárními cílovými parametry u studie fáze 3 bylo procento snížení frekvence POS oproti placebo a poměr respondérů s dosaženou 50% odpovědí založen na 50% snížení frekvence POS od výchozího stavu.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky na začátku studie byly karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoin (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián výchozí frekvence záchvatů napříč 3 studiemi byl 9 záchvatů během 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2. Celkově byl brivaracetam účinný při přídatné terapii parciálních záchvatů u pacientů ve věku 16 let a starších v dávce mezi 50 mg/den a 200 mg/den.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů během 28 dní

Studie	Placebo	Brivaracetam		
		* statisticky signifikantní (hodnota p)		
		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
Studie N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Dosažení 50% odpovědi respondéra	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Dosažení 50% odpovědi respondéra	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259	n = 99	n = 252	n = 249
Dosažení 50% odpovědi respondéra	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizovaní pacienti, kteří dostali nejméně 1 dávku léčiva ve studii

~ dávka nebyla studována

* statisticky významné

⁽¹⁾ Přibližně 20 % pacientů dostávalo současně levetiracetam

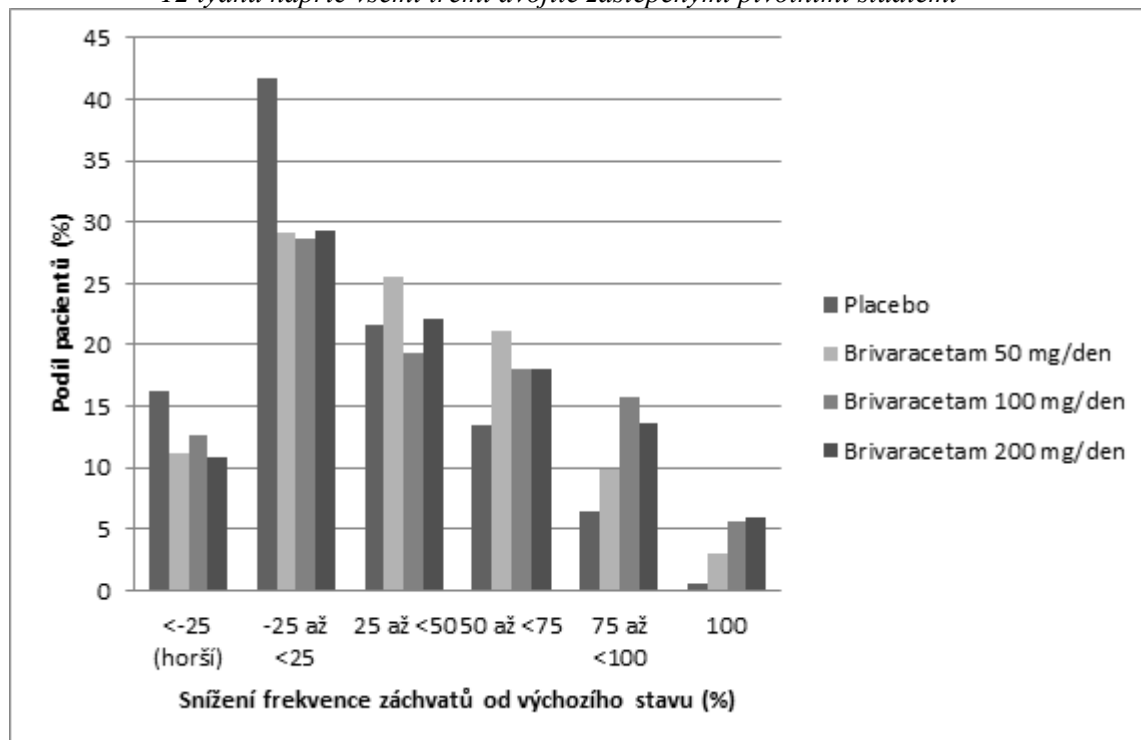
⁽²⁾ Primární výsledek pro N01252 nedosáhl statistické významnosti na základě sekvenčního zkoušení. Dávka 100 mg/den byla nominálně významná.

V klinických studiích bylo vyšší snížení frekvence záchvatů oproti placebo při dávce 100 mg/den než při dávce 50 mg/den. Na rozdíl od na dávce závislého zvýšení výskytu somnolence a únavy měl brivaracetam v dávce 50 mg/den a 100 mg/den podobný bezpečnostní profil včetně nežádoucích účinků se vztahem k CNS a při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procento pacientů (s výjimkou pacientů současně užívajících levetiracetam) podle

kategorie snížení frekvence POS během 28 dní od výchozího stavu ve všech 3 studiích. Pacienti s více než 25% zvýšením parciálních záchvatů jsou uvedeni zcela nalevo jako „horší“. Pacienti se zlepšením procentuálního snížení frekvence POS od výchozího stavu jsou uvedeni ve 4 kategoriích napravo. Procento pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatu bylo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pro placebo, 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den (v tomto pořadí).

Obrázek 1: Podíl pacientů s brivaracetamem a placebem podle kategorie odpovědi záchvatů po dobu 12 týdnů napříč všemi třemi dvojitě zaslepenými pivotními studiemi



V souhrnné analýze tří pivotních studií nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako 50% odpověď respondérů) v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den, když je brivaracetam zkombinován s antiepileptiky vyvolávajícími nebo nevyvolávajícími indukci enzymů.

V klinických studiích dosáhlo stavu bez záchvatů 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientů s brivaracetamem v dávce odpovídající 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a to během léčebné periody v trvání 12 týdnů ve srovnání s 0,5 % (2/418) pacientů s placebem.

Zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů od začátku léčby za 28 dní bylo pozorováno u pacientů s typem záchvatů IC (sekundární generalizované tonicko-klonické záchvaty) ve výchozím stavu léčených brivaracetamem, 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientů s brivaracetamem v odpovídající dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den ve srovnání s placebem 33,3 % (n=115).

Účinnost brivaracetamu v monoterapii nebyla ještě stanovena. Použití brivaracetamu v monoterapii se nedoporučuje.

Léčba levetiracetamem

Ve 2 randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byl levetiracetam podáván jako současně podávané antiepileptikum asi u 20 % pacientů. Ačkoli je počet subjektů limitován, nebyl u pacientů, kteří současně užívali levetiracetam, pozorován žádný přínos brivaracetamu oproti placebu, který by reflektoval kompetici na vazebném místě SV2A. Nebyly zjištěny žádné další okolnosti týkající se bezpečnosti a snášenlivosti.

Ve třetí studii předem specifikovaná analýza prokázala účinnost vůči placebu pro dávky 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů předtím užívajících levetiracetam. Nižší účinnost pozorovaná u těchto pacientů

ve srovnání s pacienty neužívajícími levetiracetam byla pravděpodobně důsledkem vyššího počtu použitých předchozích antiepileptik a vyšší výchozí hodnoty frekvence záchvatů.

Starší pacienti (65 let a starší)

Tři pivotní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie zahrnovaly 38 starších pacientů ve věku mezi 65 a 80 roky. Třebaže jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s účinností u mladších subjektů.

Otevřené prodloužené studie

Napříč všemi studiemi bylo zahrnuto do dlouhodobých otevřených prodloužených studií 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizované studie. Od vstupu do randomizovaných studií bylo 5,3 % subjektů s brivaracetamem po dobu 6 měsíců (n=1500) bez záchvatů ve srovnání s 4,6 % a 3,7 % u subjektů exponovaných po dobu odpovídající 12 měsíců (n=1188) a 24 měsíců (n=847). Nicméně protože vysoký podíl subjektů (26 %) ukončil léčbu v otevřených studiích kvůli nedostatečné účinnosti, mohlo dojít ke zkreslení, subjekty, které zůstaly ve studii, reagovaly lépe než ty, které předčasně ukončily.

Pediatrická populace

U dětí ve věku 4 let a starších mají parciální záchvaty podobný klinický projev jako u dospívajících a dospělých. Zkušenosti s antiepileptiky naznačují, že výsledky studií účinnosti prováděných u dospělých mohou být extrapolovány na děti směrem dolů až na věk 4 let, pokud byly stanoveny úpravy pediatrických dávek a byla prokázána bezpečnost (viz body 5.2 a 4.8). Dávky u pacientů ve věku od 4 let byly definovány úpravami dávky podle hmotnosti, které byly stanoveny tak, aby byly dosaženy podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých, kteří užívají účinné dávky (bod 5.2).

Dlouhodobá, nekontrolovaná, otevřená studie hodnotící bezpečnost zahrnovala děti (od 4 let do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po dokončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), a děti zařazené přímo do studie hodnotící bezpečnost. Děti, které byly zařazené přímo, dostávaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti se dávka zvýšila až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě nedostalo vyšší dávku než 200 mg/den. U dětí s hmotností 50 kg nebo vyšší byla počáteční dávka brivaracetamu 50 mg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvýšena až na maximální dávku 200 mg/den s týdenním zvýšením dávky o 50 mg/den.

Ze sdružených údajů z otevřené studie hodnotící bezpečnost a farmakokinetické studie dostalo 149 dětí s parciálními záchvaty v přídatné terapii brivaracetam, z nichž 116 bylo léčeno po dobu ≥ 6 měsíců, 107 po dobu ≥ 12 měsíců, 58 po dobu ≥ 24 měsíců a 28 po dobu ≥ 36 měsíců.

Účinnost a snášenlivost brivaracetamu nebyla u pediatrických pacientů ve věku do 4 let stanovena (viz bod 4.2). Brivaracetam byl hodnocen u těchto pacientů v krátkodobé otevřené farmakokinetické studii a probíhající otevřené prodloužené studii u 16 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 4 let (viz bod 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila závazek předložit výsledky studií s brivaracetamem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s epilepsií s parciálními záchvaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam potahované tablety, perorální roztok a roztok pro intravenózní injekci vykazují identickou AUC, zatímco maximální plazmatická koncentrace je mírně vyšší po intravenózním podání. Brivaracetam vykazuje lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuální variabilitou a dále úplnou absorpci, nízkou vazbu na proteiny, renální exkreci po rozsáhlé biotransformaci a farmakologicky inaktivní metabolity.

Absorpce

Brivaracetam je rychle a úplně absorbován po perorálním podání a absolutní biologická dostupnost je

přibližně 100%. Medián t_{max} pro tablety užití bez jídla je 1 hodina (rozsah t_{max} je 0,25 až 3 h).

Současné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku zpomalilo rychlost absorpce (medián t_{max} 3 h) a snížilo maximální plazmatickou koncentraci (37% pokles) brivaracetamu, přičemž rozsah absorpce zůstal nezměněn.

Distribuce

Brivaracetam se slabě váže ($\leq 20\%$) na plazmatické proteiny. Distribuční objem je 0,5 l/kg, což je hodnota blízká celkovému množství tělesné vody.

Buněčné membrány jsou pro brivaracetam vysoce permeabilní z důvodu jeho lipofilie (log P).

Biotransformace

Brivaracetam je primárně metabolizován hydrolyzou své amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60% eliminace) a sekundárně hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (přibližně 30% eliminace). Hydrolyza amidové části vedoucí ke vzniku metabolitu povahy karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována jaterní a mimojaterní amidázou. *In vitro* je hydroxylace brivaracetamu zprostředkována v první řadě CYP2C19. Oba metabolity jsou dále metabolizovány za vzniku běžné hydroxylované kyseliny vznikající převážně hydroxylací postranního propylového řetězce metabolitu karboxylové kyseliny (zprostředkována hlavně CYP2C9). *In vivo* u člověka s neúčinnou mutací CYP2C19 se tvorba hydroxymetabolitu snižuje 10x, zatímco samotný brivaracetam se zvyšuje o 22 % nebo 42 % u jedinců s jednou nebo s oběma mutovanými alelami. Tři metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Eliminace

Brivaracetam je eliminován primárně metabolizací a vylučováním močí. Více než 95 % dávky včetně metabolitů se vylučuje do moči během 72 hodin po požití. Méně než 1 % dávky se vylučuje stolicí a méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje beze změny močí. Terminální plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 9 hodin. Celková plazmatická clearance byla u pacientů odhadnuta na 3,6 l/hod.

Linearita

Farmakokinetika je úměrná dávce od 10 do nejméně 600 mg.

Interakce s léčivými přípravky

Brivaracetam je eliminován více cestami, včetně vylučování ledvinami, na CYP nezávislou hydrolyzou a CYP zprostředkovanou oxidací. *In vitro* brivaracetam není u člověka substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), vícečetná léková rezistence proteinů (MRP – multidrug rezistence proteins) 1 a 2 a pravděpodobně ne polypeptidového transportéru organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázaly, že metabolismus brivaracetamu by neměl být významně ovlivněn žádným CYP inhibitorem (např. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 a 3A4).

Brivaracetam *in vitro* nebyl inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ani transportérů P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A2.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

Ve studii u starších pacientů (ve věku 65 až 79 let; clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m²), kteří užívali brivaracetam v dávce 400 mg/den s podáváním 2x denně, byl plazmatický poločas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny ve věku 65 až 75 let, a 9,3 hodiny u skupiny >75 let. Plazmatická clearance rovnovážného stavu brivaracetamu byla podobná (0,76 ml/min/kg) jako u mladých zdravých mužů (0,83 ml/min/kg) (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Studie u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m² bez

nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu byla středně zvýšená (+21 %) v poměru ke zdravým subjektům zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byly zvýšeny 3x, 4x, a 21x (v uvedeném pořadí). Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla snížena 10x. Metabolit hydroxykyseliny v neklinických studiích nevyvolal žádné obavy ze strany bezpečnosti. Brivaracetam nebyl studován u pacientů léčených hemodialýzou (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetická studie u subjektů s cirhózou jater (Child-Pugh třídy A, B, a C) ukázala podobná zvýšení expozice vůči brivaracetamu bez ohledu na závažnost onemocnění (50 %, 57 % a 59 %) v poměru k odpovídajícím zdravým subjektům (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii s třítydenním obdobím hodnocení a týdenní fixní třístupňovou titrací ve smyslu zvyšování dávky s použitím perorálního roztoku brivaracetamu bylo hodnoceno 99 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 16 let. Brivaracetam byl podáván v týdenních zvyšujících se dávkách přibližně 1 mg/kg/den, 2 mg/kg/den a 4 mg/kg/den. Všechny dávky byly upraveny podle tělesné hmotnosti a nepřekročily maximální dávku 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Po ukončení období hodnocení mohly být subjekty způsobilé pro vstup do dlouhodobého následného sledování, kde pokračovaly se svou poslední podávanou dávkou (viz bod 4.8). Bylo prokázáno, že plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce ve všech věkových skupinách. Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že dávka 2,0 mg/kg dvakrát denně vede ke stejné průměrné plazmatické koncentraci ustáleného stavu jako u dospělých užívajících 100 mg dvakrát denně. Odhadovaná plazmatická clearance byla 1,61 l/h u dětí vážících 20 kg, 2,18 l/h u dětí vážících 30 kg a 3,19 l/h u dětí vážících 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých pacientů (s tělesnou hmotností 70 kg) odhadnuta na 3,58 l/h. V současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

Tělesná hmotnost

Byl odhadnut 40% pokles plazmatické koncentrace ustáleného stavu v rozsahu tělesné hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však není považováno za klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice brivaracetamu.

Pohlaví

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice brivaracetamu mezi pohlavími.

Rasa

Farmakokinetika brivaracetamu nebyla významně ovlivněna rasou (kavkazská, asijská) při populačním farmakokinetickém modelování u pacientů s epilepsií. Počet pacientů s jiným etnickým pozadím byl omezený.

Farmakokinetické/ farmakodynamické vztahy

EC₅₀ (plazmatická koncentrace brivaracetamu odpovídající 50 % maximálního účinku) byla odhadnuta na 0,57 mg/l. Tato plazmatická koncentrace je mírně nad mediánem expozice po podávání brivaracetamu v dávkách 50 mg/den. Další snížení frekvence záchvatů se dostavuje při zvýšení dávky na 100 mg/den a dosahuje plató při dávce 200 mg/den.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve farmakologických studiích bezpečnosti měly převládající účinky souvislost s CNS (zejména přechodná deprese CNS a snížení spontánní lokomoční aktivity) a byly pozorovány při násobcích (vyšších než 50x) farmakologicky aktivní dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Učení a funkce paměti nebyly neovlivněny.

Nález nepozorované v klinických studiích, ale pozorované v toxikologických studiích s opakovaným podáváním u psů v podobné expozici ke klinické plazmatické AUC, jednalo se o hepatotoxické účinky (zejména porfyrie). Toxikologické údaje shromážděné o brivaracetamu a o strukturálně příbuzných

sloučeninách ale ukazují, že jaterní změny se u psů vyvinuly působením mechanismů, které nejsou pro člověka relevantní. Žádné nežádoucí změny jater nebyly pozorovány u potkanů a opic při dlouhodobém podávání brivaracetamu s expozicí jasně převyšující AUC expozici 5 až 42x. CNS příznaky u opic (pády, ztráta rovnováhy, těžkopádné pohyby) se vyskytly u 64násobků klinické C_{max} . Tyto účinky byly méně patrné v průběhu času.

Studie genotoxicity neodhalily žádnou mutagenní nebo klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity neprokázaly žádný onkogenní potenciál u potkanů, zatímco zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů u myších samců je považován za důsledek negenotoxického fenoménu, známého u hlodavců, jehož mechanismus účinku se vztahuje k indukci jaterních enzymů, podobnou jako po fenobarbitalu.

Brivaracetam neovlivnil fertilitu samic ani samců, neprokázal se žádný teratogenní potenciál u potkanů nebo králíků. Embryotoxicita byla pozorována u králíků při dávce brivaracetamu toxické pro matky s expozicí 8x vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce. U potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno přestupuje transplacentárně a je vylučován do mateřského mléka u kojících samic potkanů v koncentracích podobným plazmatickým koncentracím u matek.

Brivaracetam u potkanů neprokázal žádný potenciál ke zneužívání.

Studie u nedospělých zvířat

U nedospělých potkanů expoziční hladiny 6-15násobné klinické AUC expozice brivaracetamu při maximální doporučené dávce vyvolávaly vývojové nežádoucí účinky (např. mortalitu, klinické projevy, snížení tělesné hmotnosti a pokles váhy mozku). Neobjevily se žádné nežádoucí účinky u funkcí CNS, žádné neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku. U nedospělých psů byly brivaracetamem indukované změny spojené s 6násobným zvýšením hladin AUC, podobným změnám pozorovaným u dospělých zvířat. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve standardních ukazatelích vývoje nebo maturace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
kyselina citronová (k úpravě pH)
methylparaben (E218)
sodná sůl karmelózy
sukralóza
krystalizující sorbitol 70% (E420)
glycerol 85% (E422)
malinové aroma (propylenglykol (E1520) 90% – 98%)
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po prvním otevření: 5 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

300ml jantarově hnědá lahvička (třídy III) s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (z polypropylenu) v papírové krabičce s 5ml a 10ml kalibrovanou perorální stříkačkou (polypropylen, polyethylen) a adaptérem na stříkačku (polyethylen).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek (neředěný i ředěný) nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1073/021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/01/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Briviact 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje brivaracetamum 10 mg.
Jedna 5ml lahvička obsahuje brivaracetamum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 3,8 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze)
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Briviact je indikován jako přídatná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 4 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Léčbu brivaracetamem lze zahájit buď intravenózní nebo perorální aplikací. Pokud se přechází z perorálního na intravenózní podávání nebo naopak, celková denní dávka a frekvence podávání zůstávají stejné. Injekční/infuzní roztok brivaracetamu je alternativou pro pacienty, u kterých není dočasně možné perorální podávání.

Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg/den nebo 100 mg/den, potřebná ke snížení počtu záchvatů na základě posouzení lékaře oproti potenciálním nežádoucím účinkům. Dávka se podává ve dvou stejných rozdělených dávkách, jednou ráno a jednou večer. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v dávkovém rozmezí 50 mg/den až 200 mg/den.

Nejsou žádné zkušenosti s intravenózním podáváním brivaracetamu trvajícím déle než 4 dny.

Opomenutá dávka

Jestliže pacienti opomenou jednu nebo více dávek, doporučuje se podat jednu dávku, jakmile si vzpomenou, a následující dávku podat v obvyklé době ráno nebo večer. To může zabránit poklesu plazmatické koncentrace brivaracetamu pod účinnou hladinu, a tím znovupropuknutí záchvatů.

Ukončení léčby

Pokud je nutno podávání brivaracetamu ukončit, doporučuje se postupné snižování o 50 mg/den v týdenním intervalu. Po týdnu léčby dávkou 50 mg/den se doporučuje v posledním týdnu léčby dávka 20 mg/den.

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

Není nutná žádná úprava dávky u starších pacientů (viz bod 5.2).

Klinická zkušenost u pacientů ≥ 65 let je omezená.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 5.2). Podávání brivaracetamu se nedoporučuje u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin, kteří jsou léčeni dialýzou, vzhledem k nedostatku údajů

Na základě údajů zjištěných u dospělých není u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Expozice vůči brivaracetamu byla zvýšená u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater.

U dospělých má být zvážena počáteční dávka 50 mg/den. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je doporučena počáteční dávka 50 mg/den. Ve všech fázích poruchy funkce jater se doporučuje maximální denní dávka 150 mg podávaná ve 2 rozdělených dávkách (viz body 4.4 a 5.2).

U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena počáteční dávka 1 mg/kg/den. Maximální dávka nemá překročit 3 mg/kg/den. U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Pediatrická populace

Stejně jako u dospělých představuje injekční/infuzní roztok brivaracetamu alternativní cestu podání u pacientů, u nichž není perorální podání dočasně možné. Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s intravenózním podáváním brivaracetamu dvakrát denně po dobu delší než 4 dny.

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování u dětí ve věku od 4 let a u dospívajících. Další podrobnosti jsou uvedeny pod tabulkou.

	Děti (≥ 4 roky) a dospívající s tělesnou hmotností ≥ 50 kg	Děti (≥ 4 roky) a dospívající s tělesnou hmotností < 50 kg
	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách	Podáváno ve 2 rovnoměrně rozdělených dávkách
Terapeutické rozmezí dávek	50–200 mg/den	1–4 mg/kg/den
Doporučená počáteční dávka	50 mg/den (nebo 100 mg/den)*	1 mg/kg/den (nebo 2 mg/kg/den)*
Doporučená udržovací dávka	100 mg/den	2 mg/kg/den

* Na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů.

Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 100 mg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta může být dávka upravena v rozsahu účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 2 mg/kg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podávána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den.

Děti ve věku do 4 let

Bezpečnost a účinnost brivaracetamu u dětí ve věku méně než 4 roky nebyly dosud stanoveny. V současné době dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1, a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

- Intravenózní bolus: brivaracetam může být podáván bez ředění jako intravenózní bolus.
- Intravenózní infuze: brivaracetam může být naředěn kompatibilním ředidlem a podáván 15minutovou intravenózní infuzí (viz bod 6.6). Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Podávání brivaracetamu bolusovou injekcí nebo intravenózní infuzí nebylo studováno při akutních stavech, např. status epilepticus, a proto se při takových stavech nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny v několika indikacích u pacientů léčených antiepileptiky, včetně brivaracetamu. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšeného rizika u brivaracetamu. Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ a chování a zvažována vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu příznaků sebevražedného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc. Viz také bod 4.8, pediatrické údaje.

Porucha funkce jater

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientů s již existující poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Injekční/infuzní roztok obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakce byly provedeny jen u dospělých pacientů.

Farmakodynamické interakce

Současná léčba s levetiracetamem

V klinických studiích (ačkoli počet je velmi omezený) nebyl pozorován žádný přínos brivaracetamu

versus placebo u pacientů současně užívajících levetiracetam. Nebyly doloženy žádné další údaje ohledně bezpečnosti a tolerability (viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Ve studii farmakokinetické a farmakodynamické interakce mezi brivaracetamem v jednorázové dávce 200 mg a ethanolem v kontinuální infuzi 0,6 g/l u zdravých subjektů nenastala žádná farmakokinetická interakce, ale brivaracetam přibližně zdvojnásobil účinky alkoholu na psychomotorické funkce, pozornost a paměť. Podávání brivaracetamu s alkoholem se nedoporučuje.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných látek na farmakokinetiku brivaracetamu

In vitro údaje naznačují, že brivaracetam má nízký interakční potenciál. Hlavní metabolickou cestou brivaracetamu je na CYP nezávislá hydrolýza. Druhá cesta zahrnuje hydroxylaci, která je zprostředkována CYP2C19 (viz bod 5.2).

Plazmatické koncentrace brivaracetamu se mohou zvýšit, je-li současně podáván se silnými inhibitory CYP2C19 (jako flukonazol, fluvoxamin), ale riziko klinicky významné interakce zprostředkované CYP2C19 je považováno za nízké.

Rifampicin

U zdravých dobrovolníků současně podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu brivaracetamu pod křivkou (AUC) o 45 %. Předepisující lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u kterých se zahajuje nebo ukončuje léčba rifampicinem.

Antiepileptika se silnou indukcí enzymů

Plazmatické koncentrace brivaracetamu klesají při současném podávání s antiepileptiky silně indukující enzymy (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), ale není nutná žádná úprava dávky (viz tabulka 1).

Jiné induktory enzymů

Očekává se, že jiné silné induktory enzymů (jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou také snížit systémovou expozici brivaracetamu. Proto zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou má být provedeno s opatrností.

Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky

Brivaracetam podávaný v dávkách 50 mg nebo 150 mg/den neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizován CYP3A4). Riziko klinicky relevantních CYP3A4 interakcí je považováno za nízké.

Studie *in vitro* prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoforem CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C19 (např. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Při zkoušení *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Žádná CYP3A4 indukce nebyla nalezena *in vivo* (viz midazolam výše). CYP2B6 indukce nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2B6 (např. efavirenz). *In vitro* interakční studie k určení potenciálních inhibičních účinků na transportéry vedly k závěru, že nedochází k žádným klinicky významným účinkům s výjimkou pro OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42x vyšší, než je C_{max} při nejvyšší klinické dávce. Brivaracetam v dávce 200 mg/den může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3.

Antiepileptika

Potenciální interakce mezi brivaracetamem (50 mg/den až 200 mg/den) a jinými antiepileptiky byly zkoumány v souhrnné analýze plazmatických lékových koncentrací ze všech studií fáze 2-3 a v populační farmakokinetické analýze v placebem kontrolovaných studiích fáze 2-3 a ve vyhrazených studiích lékových interakcí (pro následující antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a

topiramát). Účinek vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako “↑” a snížení jako “↓” plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu času jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C_{max}“).

Tabulka 1: Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky

Současně podávané antiepiletikum	Vliv antiepiletika na koncentraci brivaracetamu v plazmě	Vliv brivaracetamu na koncentraci antiepiletika v plazmě
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	karbamazepin - žádný epoxid karbamazepinu ↑ (viz níže) není nutná žádná úprava dávky
Klobazam	žádné údaje	žádný
Klonazepam	žádné údaje	žádný
Lacosamid	žádné údaje	žádný
Lamotrigin	žádný	žádný
Levetiracetam	žádný	žádný
Oxkarbazepin	žádný	žádný (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný
Fenytoin	AUC 21 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	žádné údaje	žádný
Topiramát	žádný	žádný
Kyselina valproová	žádný	žádný
Zonisamid	žádné údaje	žádný

^a na základě studie týkající se podávání supratherapeutické dávky brivaracetamu 400 mg/den

Karbamazepin

Brivaracetam je středně účinný reverzibilní inhibitor epoxidové hydrolázy vyvolávající zvýšenou koncentraci epoxidu karbamazepinu, aktivního metabolitu karbamazepinu. V kontrolovaných studiích vzrostla plazmatická koncentrace epoxidu karbamazepinu v průměru o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou při dávkách brivaracetamu odpovídajících 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Nebyla pozorována žádná bezpečnostní rizika. Nebyl žádný aditivní účinek brivaracetamu a valproátu na AUC u epoxidu karbamazepinu.

Perorální kontraceptiva

Současné podávání brivaracetamu (100 mg/den) spolu s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovlivňovalo farmakokinetiku žádné látky. Když byl brivaracetam současně podáván v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) současně s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bylo pozorováno snížení AUC estrogenu o 27 % a snížení AUC progestinu o 23 %, a to bez dopadu na potlačení ovulace. Obecně nenastala žádná změna v profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lékaři by měli prodiskutovat plánované rodičovství a antikoncepci se ženami ve fertilním věku, které užívají brivaracetam (viz Těhotenství).

Jestliže se žena rozhodne otěhotnět, užívání brivaracetamu by mělo být opět přehodnoceno.

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a s antiepileptiky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že mezi potomky léčených žen s epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší, než je přibližně 3% výskyt malformací v běžné populaci. V léčené populaci byl pozorován nárůst malformací při polyterapii, ale rozsah, za který odpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Přerušení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

Riziko spojené s brivaracetamem

K dispozici je omezené množství údajů o použití brivaracetamu u těhotných žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o placentárním transferu u člověka, ale brivaracetam rychle prochází placentou u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní potenciál brivaracetamu (viz bod 5.3).

Brivaracetam byl užíván v klinických studiích jako přídatná terapie a když byl užíván společně s karbamazepinem, vedl v závislosti na dávce k nárůstu koncentrace aktivního metabolitu, epoxidu karbamazepinu (viz bod 4.5). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

Z preventivních důvodů by brivaracetam neměl být užíván během těhotenství, pokud to není klinicky nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jasně převáží potenciální riziko pro plod).

Kojení

Není známo, zda se u člověka brivaracetam vylučuje do mateřského mléka. Studie u potkanů vylučování brivaracetamu do mateřského mléka prokázaly (viz bod 5.3). Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání brivaracetamu, přičemž je třeba zhodnotit přínos léku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a epoxidu karbamazepinu by se mohlo vylučování množství epoxidu karbamazepinu do mateřského mléka zvýšit. Není k dispozici dostatek údajů k určení klinického významu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl při léčbě brivaracetamem pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brivaracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci, závrať nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem (CNS). Pacientům je nutno doporučit neřídit vozidlo a neobsluhovat jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se neseznámí s účinky brivaracetamu na vykonávání těchto aktivit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Ve všech kontrolovaných a nekontrolovaných studiích u pacientů s epilepsií dostávalo brivaracetam 2388 subjektů, z nichž 1740 bylo léčeno ≥ 6 měsíců, 1363 ≥ 12 měsíců, 923 ≥ 24 měsíců a 569 ≥ 60 měsíců (5 let).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($>10\%$) při léčbě brivaracetamem byly somnolence (14,3 %) a závrať (11,0 %). Byly obvykle mírné až střední intenzity. Somnolence a únava (8,2 %) byly hlášeny ve vyšší míře při zvyšující se dávce. Typy nežádoucích účinků hlášených během prvních 7 dnů léčby se podobaly těm, které byly hlášeny během celkové doby léčby.

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientů randomizovaných k užívání brivaracetamu v příslušné dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a 1,7 % pro pacienty randomizované k užívání placeba. Nežádoucím účinkem, který vedl nejčastěji k ukončení léčby brivaracetamem, byly závrať (0,8 %) a konvulze (0,8 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě přehledu bezpečnostní databáze ze tří placebem kontrolovaných studií s pevnou dávkou u subjektů ≥ 16 let, uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky řazeny za sebou podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky z klinických studií
Infekce a infestace	časté	chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	časté	snížená chuť k jídlu
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivní reakce typu I
Psychiatrické poruchy	časté	deprese, anxieta, insomnie, iritabilita
	méně časté	sebevražedné představy, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
Poruchy nervového systému	velmi časté	závrať, somnolence
	časté	konvulze, vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	infekce horních cest dýchacích, kašel
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení, zácpa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0 % (0/459) pacientů s placebem. Čtyři z těchto subjektů měly snížený počet neutrofilů ve výchozím stavu a po zahájení léčby brivaracetamem došlo k dalšímu snížení počtu neutrofilů. Žádný z těchto 6 případů neutropenie nebyl závažný, nevyžadoval speciální léčbu ani nevedl k ukončení léčby brivaracetamem a žádný neměl přidružené infekce.

Sebevražedné představy byly hlášeny u 0,3 % (3/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0,7 % (3/459) pacientů s placebem. V krátkodobých klinických studiích brivaracetamu u pacientů s epilepsií nedošlo k žádnému případu dokonané sebevraždy a sebevražedného pokusu, nicméně oboje bylo hlášeno v otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

V průběhu klinického vývoje byly hlášeny reakce podobné časným hypersenzitivním reakcím typu I u malého počtu pacientů s brivaracetamem (9/3022).

Nežádoucí účinky spojené s intravenózním podáním se obecně jeví jako podobné těm, které jsou pozorovány po perorálním podání. Intravenózní podání bylo spojené s bolestí v místě aplikace u 2,8 % pacientů.

Otevřené prodloužené studie

U pacientů, kteří byli sledováni v otevřených prodloužených studiích po dobu až 8 let, byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých placebem kontrolovaných studiích.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V otevřených, nekontrolovaných, dlouhodobých studiích byly sebevražedné představy hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů (častěji u dospívajících) v porovnání s 2,4 % případů u dospělých a poruchy chování byly hlášeny u 24,8 % pediatrických pacientů v porovnání s 15,1 % u dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně intenzivní, nebyla závažná a nevedla k vysazení hodnoceného léku. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

Jsou k dispozici omezené bezpečnostní údaje z otevřených studií u dětí ve věku od 1 měsíce do < 4 let. Omezené údaje jsou k dispozici ohledně neurologického vývoje u dětí ve věku < 4 roky. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

Starší pacienti:

Ze 130 starších subjektů zahrnutých do fáze 2/3 vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsií) bylo 100 ve věku 65-74 let a 30 ve věku 75-84 let. Bezpečnostní profil u starších pacientů se zdá být podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Je k dispozici omezená klinická zkušenost s předávkováním brivaracetamu u člověka. U zdravých subjektů, které užily jednotlivou dávku 1400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať.

Léčba předávkování

Není k dispozici žádné specifické antidotum pro předávkování brivaracetamem. Léčba předávkování zahrnuje obecná podpurná opatření. Protože se močí vylučuje méně než 10 % brivaracetamu, neočekává se, že hemodialýza významně zvýší clearance brivaracetamu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX23

Mechanismus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokou a selektivní afinitu k 2A proteinu synaptických vezikul (SV2A), transmembránový glykoprotein byl nalezen na presynaptické úrovni v neuronech a v endokrinních buňkách. Ačkoli přesnou roli tohoto proteinu je ještě nutno objasnit, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů. Má se za to, že vazba na SV2A představuje primární mechanismus protizáchvatové aktivity brivaracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu při přídatné terapii parciálních záchvatů (partial onset seizures-POS) byla stanovena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných multicentrických studiích s pevnou dávkou u subjektů ve věku 16 let a starších. Denní dávka brivaracetamu se v těchto studiích pohybovala v rozsahu 5 až 200 mg/den. Všechny studie začaly základní periodou trvající 8 týdnů, následovanou 12 týdnů trvající léčebnou periodou bez titrace ve smyslu zvyšování dávky. 1558 pacientů dostávalo lék ze studie, z toho 1099 dostávalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do studie vyžadovala, aby měli pacienti nekontrolované parciální záchvaty navzdory léčbě buď 1, nebo 2 současně podávanými antiepileptiky. Bylo požadováno, aby pacienti prodělali přinejmenším 8 parciálních záchvatů během základní periody. Primárními cílovými parametry u studie fáze 3 bylo procento snížení frekvence POS oproti placebo a poměr respondérů s dosaženou 50% odpovědí založená na 50% snížení frekvence POS od výchozího stavu.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky na začátku studie byly karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoin (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián výchozí frekvence záchvatů napříč 3 studiemi byl 9 záchvatů během 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2. Celkově byl brivaracetam účinný při přídatné terapii parciálních záchvatů u pacientů ve věku 16 let a starších v dávce mezi 50 mg/den a 200 mg/den.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů během 28 dní

Studie	Placebo	Brivaracetam * statisticky signifikantní (hodnota p)		
		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
Studie N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Dosažení 50% odpovědi respondéra	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	22,0 (p=0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Dosažení 50% odpovědi respondéra	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n = 259		n = 252	n=249
Dosažení 50% odpovědi respondéra	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizovaní pacienti, kteří dostali nejméně 1 dávku léčiva ve studii

~ dávka nebyla studována

* statisticky významné

⁽¹⁾ Přibližně 20 % pacientů dostávalo současně levetiracetam

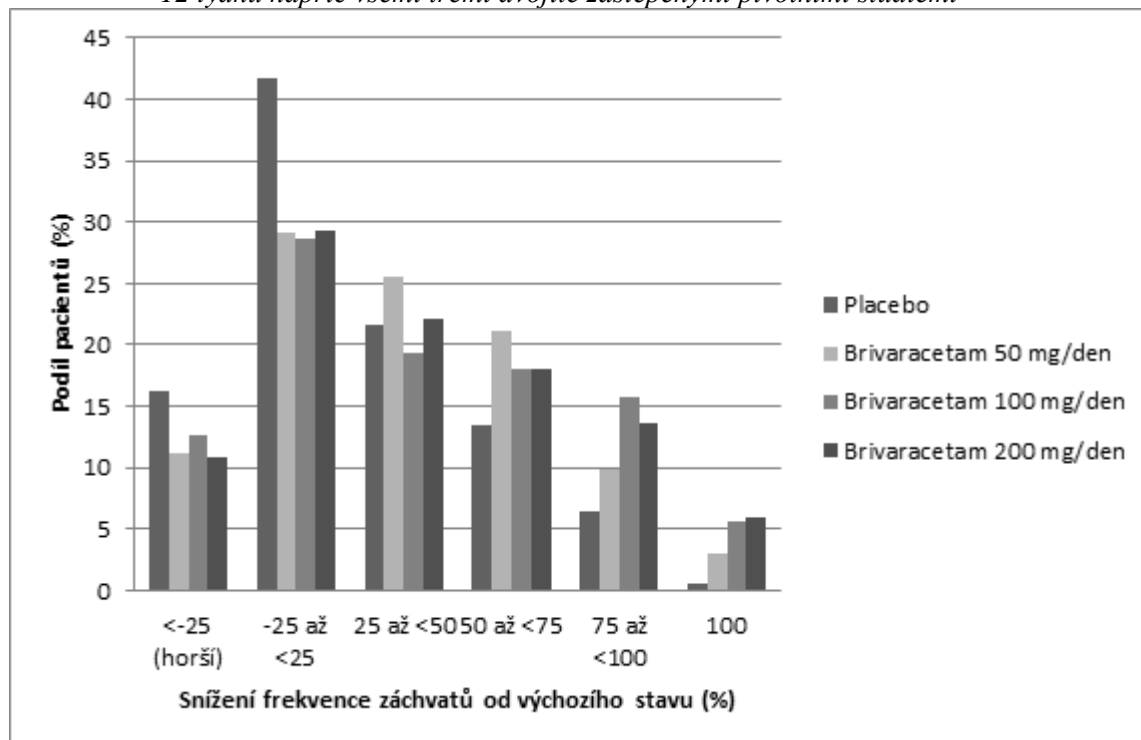
⁽²⁾ Primární výsledek pro N01252 nedosáhl statistické významnosti na základě sekvenčního zkoušení. Dávka 100 mg/den byla nominálně významná.

V klinických studiích bylo vyšší snížení frekvence záchvatů oproti placebo při dávce 100 mg/den než při dávce 50 mg/den. Na rozdíl od na dávce závislého zvýšení výskytu somnolence a únavy měl brivaracetam v dávce 50 mg/den a 100 mg/den podobný bezpečnostní profil včetně nežádoucích účinků se vztahem k CNS a při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procento pacientů (s výjimkou pacientů současně užívajících levetiracetam) podle

kategorie snížení frekvence POS během 28 dní od výchozího stavu ve všech 3 studiích. Pacienti s více než 25% zvýšením parciálních záchvatů jsou uvedeni zcela nalevo jako „horší“. Pacienti se zlepšením procentuálního snížení frekvence POS od výchozího stavu jsou uvedeni ve 4 kategoriích napravo. Procento pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatu bylo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pro placebo, 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den (v tomto pořadí).

Obrázek 1: Podíl pacientů s brivaracetamem a placebem podle kategorie odpovědi záchvatů po dobu 12 týdnů napříč všemi třemi dvojité zaslepenými pivotními studiemi



V souhrnné analýze tří pivotních studií nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako 50% odpověď respondérů) v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den, když je brivaracetam zkombinován s antiepileptiky vyvolávajícími nebo nevyvolávajícími indukci enzymů.

V klinických studiích dosáhlo stavu bez záchvatů 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientů s brivaracetamem v dávce odpovídající 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a to během léčebné periody v trvání 12 týdnů ve srovnání s 0,5 % (2/418) pacientů s placebem.

Zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů od začátku léčby za 28 dní bylo pozorováno u pacientů s typem záchvatů IC (sekundární generalizované tonicko-klonické záchvaty) ve výchozím stavu léčených brivaracetamem, 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientů s brivaracetamem v odpovídající dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den ve srovnání s placebem 33,3 % (n=115).

Účinnost brivaracetamu v monoterapii nebyla ještě stanovena. V monoterapii se použití brivaracetamu nedoporučuje.

Léčba levetiracetamem

Ve 2 randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byl levetiracetam podáván jako současně podávané antiepileptikum asi u 20 % pacientů. Ačkoli je počet subjektů limitován, nebyl u pacientů, kteří současně užívali levetiracetam, pozorován žádný přínos brivaracetamu oproti placebu, který by reflektoval kompetici na vazebném místě SV2A. Nebyly zjištěny žádné další okolnosti týkající se bezpečnosti a snášenlivosti.

Ve třetí studii předem specifikovaná analýza prokázala účinnost vůči placebu pro dávky 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů předtím užívajících levetiracetam. Nižší účinnost pozorovaná u těchto pacientů

ve srovnání s pacienty neužívajícími levetiracetam byla pravděpodobně důsledkem vyššího počtu použitých předchozích antiepileptik a vyšší výchozí hodnoty frekvence záchvatů.

Starší pacienti (65 let a starší)

Tři pivotní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie zahrnovaly 38 starších pacientů ve věku mezi 65 a 80 roky. Třebaže jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s účinností u mladších subjektů.

Otevřené prodloužené studie

Napříč všemi studiemi bylo zahrnuto do dlouhodobých otevřených prodloužených studií 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizované studie. Od vstupu do randomizovaných studií bylo 5,3 % subjektů s brivaracetamem po dobu 6 měsíců (n=1500) bez záchvatů ve srovnání s 4,6 % a 3,7 % u subjektů exponovaných po dobu odpovídající 12 měsíců (n=1188) a 24 měsíců (n=847). Nicméně protože vysoký podíl subjektů (26 %) přerušil léčbu v otevřených studiích kvůli nedostatečné účinnosti, mohlo dojít ke zkreslení, subjekty, které zůstaly ve studii, reagovaly lépe než ty, které předčasně ukončily.

Pediatrická populace

U dětí ve věku 4 let a starších mají parciální záchvaty podobný klinický projev jako u dospívajících a dospělých. Zkušenosti s antiepileptiky naznačují, že výsledky studií účinnosti prováděných u dospělých mohou být extrapolovány na děti směrem dolů až na věk 4 let, pokud byly stanoveny úpravy pediatrických dávek a byla prokázána bezpečnost (viz body 5.2 a 4.8). Dávky u pacientů ve věku od 4 let byly definovány úpravami dávky podle hmotnosti, které byly stanoveny tak, aby byly dosaženy podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých, kteří užívají účinné dávky (bod 5.2).

Dlouhodobá, nekontrolovaná, otevřená studie hodnotící bezpečnost zahrnovala děti (od 4 let do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po dokončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), a děti zařazené přímo do studie hodnotící bezpečnost. Děti, které byly zařazené přímo, dostávaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti se dávka zvýšila až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě nedostalo vyšší dávku než 200 mg/den. U dětí s hmotností 50 kg nebo vyšší byla počáteční dávka brivaracetamu 50 mg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvýšena až na maximální dávku 200 mg/den s týdenním zvýšením dávky o 50 mg/den.

Ze sdružených údajů z otevřené studie hodnotící bezpečnost a farmakokinetické studie dostalo 149 dětí s parciálními záchvaty v přídatné terapii brivaracetam, z nichž 116 bylo léčeno po dobu \geq 6 měsíců, 107 po dobu \geq 12 měsíců, 58 po dobu \geq 24 měsíců a 28 po dobu \geq 36 měsíců.

Účinnost a snášenlivost brivaracetamu nebyla u pediatrických pacientů ve věku do 4 let stanovena (viz bod 4.2). Brivaracetam byl hodnocen u těchto pacientů v krátkodobé otevřené farmakokinetické studii a probíhající otevřené prodloužené studii u 16 subjektů ve věku od 1 měsíce do $<$ 4 let (viz bod 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila závazek předložit výsledky studií s brivaracetamem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s epilepsií s parciálními záchvaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam potahované tablety, perorální roztok a roztok pro intravenózní injekci vykazují identickou AUC, zatímco maximální plazmatická koncentrace je mírně vyšší po intravenózním podání. Brivaracetam vykazuje lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuální variabilitou a dále úplnou absorpci, nízkou vazbu na proteiny, renální exkreci po rozsáhlé biotransformaci a farmakologicky inaktivní metabolity.

Absorpce

Brivaracetam je rychle a úplně absorbován po perorálním podání a absolutní biologická dostupnost je přibližně 100%. Medián t_{max} pro tablety užití bez jídla je 1 hodina (rozsah t_{max} je 0,25 až 3 h). Současné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku zpomalilo rychlost absorpce (medián t_{max} 3 h) a snížilo maximální plazmatickou koncentraci (37% pokles) brivaracetamu, přičemž rozsah absorpce zůstal nezměněn.

Distribuce

Brivaracetam se slabě váže ($\leq 20\%$) na plazmatické proteiny. Distribuční objem je 0,5 l/kg, což je hodnota blízká celkovému množství tělesné vody.

Buněčné membrány jsou pro brivaracetam vysoce permeabilní z důvodu jeho lipofilie (log P).

Biotransformace

Brivaracetam je primárně metabolizován hydrolyzou své amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60% eliminace) a sekundárně hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (přibližně 30% eliminace). Hydrolyza amidové části vedoucí ke vzniku metabolitu povahy karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována jaterní a mimojaterní amidázou. *In vitro* je hydroxylace brivaracetamu zprostředkována v první řadě CYP2C19. Oba metabolity jsou dále metabolizovány za vzniku běžné hydroxylované kyseliny vznikající převážně hydroxylací postranního propylového řetězce metabolitu karboxylové kyseliny (zprostředkována hlavně CYP2C9). *In vivo* u člověka s neúčinnou mutací CYP2C19 se tvorba hydroxymetabolitu snižuje 10x, zatímco samotný brivaracetam se zvyšuje o 22 % nebo 42 % u jedinců s jednou nebo s oběma mutovanými alelami. Tři metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Eliminace

Brivaracetam je eliminován primárně metabolizací a vylučováním močí. Více než 95 % dávky včetně metabolitů se vylučuje do moči během 72 hodin po požití. Méně než 1 % dávky se vylučuje stolicí a méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje beze změny močí. Terminální plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 9 hodin. Celková plazmatická clearance byla u pacientů odhadnuta na 3,6 l/hod.

Linearita

Farmakokinetika je úměrná dávce od 10 do nejméně 600 mg.

Interakce s léčivými přípravky

Brivaracetam je eliminován více cestami, včetně vylučování ledvinami, na CYP nezávislou hydrolyzou a CYP zprostředkovanou oxidací. *In vitro* brivaracetam není u člověka substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), vícečetná léková rezistence proteinů (MRP – multidrug rezistence proteins) 1 a 2 a pravděpodobně ne polypeptidového transportéru organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázaly, že metabolismus brivaracetamu by neměl být významně ovlivněn žádným CYP inhibitorem (např. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 a 3A4).

Brivaracetam *in vitro* nebyl inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 ani transportérů P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A2.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

Ve studii u starších pacientů (ve věku 65 až 79 let; clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m²), kteří užívali brivaracetam v dávce 400 mg/den s podáváním 2x denně, byl plazmatický poločas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny ve věku 65 až 75 let, a 9,3 hodiny u skupiny >75 let. Plazmatická clearance rovnovážného stavu brivaracetamu byla podobná (0,76 ml/min/kg) jako u mladých zdravých mužů (0,83 ml/min/kg) (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Studie u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m² bez

nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu byla středně zvýšená (+21 %) v poměru ke zdravým subjektům zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byly zvýšeny 3x, 4x, a 21x (v uvedeném pořadí). Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla snížena 10x. Metabolit hydroxykyseliny v neklinických studiích nevyvolal žádné obavy ze strany bezpečnosti. Brivaracetam nebyl studován u pacientů léčených hemodialýzou (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetická studie u subjektů s cirhózou jater (Child-Pugh třídy A, B, a C) ukázala podobná zvýšení expozice vůči brivaracetamu bez ohledu na závažnost onemocnění (50 %, 57 % a 59 %) v poměru k odpovídajícím zdravým subjektům (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii s třítydenním obdobím hodnocení a týdenní fixní třístupňovou titrací ve smyslu zvyšování dávky s použitím perorálního roztoku brivaracetamu bylo hodnoceno 99 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 16 let. Brivaracetam byl podáván v týdenních zvyšujících se dávkách přibližně 1 mg/kg/den, 2 mg/kg/den a 4 mg/kg/den. Všechny dávky byly upraveny podle tělesné hmotnosti a nepřekročily maximální dávku 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Po ukončení období hodnocení mohly být subjekty způsobilé pro vstup do dlouhodobého následného sledování, kde pokračovaly se svou poslední podávanou dávkou (viz bod 4.8). Bylo prokázáno, že plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce ve všech věkových skupinách. Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že dávka 2,0 mg/kg dvakrát denně vede ke stejné průměrné plazmatické koncentraci ustáleného stavu jako u dospělých užívajících 100 mg dvakrát denně. Odhadovaná plazmatická clearance byla 1,61 l/h u dětí vážících 20 kg, 2,18 l/h u dětí vážících 30 kg a 3,19 l/h u dětí vážících 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých pacientů (s tělesnou hmotností 70 kg) odhadnuta na 3,58 l/h.

V současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

Tělesná hmotnost

Byl odhadnut 40% pokles plazmatické koncentrace ustáleného stavu v rozsahu tělesné hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však není považováno za klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice brivaracetamu.

Pohlaví

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice brivaracetamu mezi pohlavími.

Rasa

Farmakokinetika brivaracetamu nebyla významně ovlivněna rasou (kavkazská, asijská) při populačním farmakokinetickém modelování u pacientů s epilepsií. Počet pacientů s jiným etnickým pozadím byl omezený.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

EC₅₀ (plazmatická koncentrace brivaracetamu odpovídající 50 % maximálního účinku) byla odhadnuta na 0,57 mg/l. Tato plazmatická koncentrace je mírně nad mediánem expozice po podávání brivaracetamu v dávkách 50 mg/den. Další snížení frekvence záchvatů se dostavuje při zvýšení dávky na 100 mg/den a dosahuje plató při dávce 200 mg/den.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve farmakologických studiích bezpečnosti měly převládající účinky souvislost s CNS (zejména přechodná deprese CNS a snížení spontánní lokomoční aktivity) a byly pozorovány při násobcích (vyšších než 50x) farmakologicky aktivní dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Učení a funkce paměti nebyly neovlivněny.

Nález nepozorované v klinických studiích, ale pozorované v toxikologických studiích s opakovaným podáváním u psů v podobné expozici ke klinické plazmatické AUC, jednalo se o hepatotoxické účinky

(zejména porfyrie). Toxikologické údaje shromážděné o brivaracetamu a o strukturálně příbuzných sloučeninách ale ukazují, že se jaterní změny u psů vyvinuly působením mechanismů, které nejsou pro člověka relevantní. Žádné nežádoucí změny jater nebyly pozorovány u potkanů a opic při dlouhodobém podávání brivaracetamu s expozicí jasně převyšující AUC expozici 5 až 42x. CNS příznaky u opic (pády, ztráta rovnováhy, těžkopádné pohyby) se vyskytly u 64násobků klinické C_{max} . Tyto účinky byly méně patrné v průběhu času.

Studie genotoxicity neodhalily žádnou mutagenní nebo klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity neprokázaly žádný onkogenní potenciál u potkanů, zatímco zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů u myších samců je považován za důsledek negenotoxického fenoménu, známého u hlodavců, jehož mechanismus účinku se vztahuje k indukci jaterních enzymů, podobnou jako po fenobarbitalu.

Brivaracetam neovlivnil fertilitu samic ani samců, neprokázal se žádný teratogenní potenciál u potkanů nebo králíků. Embryotoxicita byla pozorována u králíků při dávce brivaracetamu toxické pro matky s expozicí 8x vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce. U potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno přestupuje transplacentárně a je vylučován do mateřského mléka u kojících samic potkanů v koncentracích podobným plazmatickým koncentracím u matek.

Brivaracetam u potkanů neprokázal žádný potenciál ke zneužívání.

Studie u nedospělých zvířat

U nedospělých potkanů expoziční hladiny 6-15násobné klinické AUC expozice brivaracetamu při maximální doporučené dávce vyvolávaly vývojové nežádoucí účinky (např. mortalitu, klinické projevy, snížení tělesné hmotnosti a pokles váhy mozku). Neobjevily se žádné nežádoucí účinky u funkcí CNS, žádné neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku. U nedospělých psů byly brivaracetamem indukované změny spojené s 6násobným zvýšením hladin AUC, podobným změnám pozorovaným u dospělých zvířat. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve standardních ukazatelích vývoje nebo maturace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

trihydrát natrium-acetátu
ledová kyselina octová (k úpravě pH)
chlorid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Bylo zjištěno, že po naředění je injekční/infuzní roztok brivaracetamu fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při mísení s ředidly uvedenými v bodě 6.6 po dobu 24 hodin a při uchovávání v PVC nebo polyolefinových vacích při teplotě až do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční/infuzní roztok 10 mg/ml je balen skleněných injekčních lahvičkách (třídy I) o nominální kapacitě 6 ml se silikonizovanou bromobutylovou pryžovou zátkou a Al/polypropylenovým odtrhávacím víčkem. Jedna injekční lahvička na jednorázové podání obsahuje extrahovatelný objem minimálně 5,0 ml injekčního/infuzního roztoku.

Jedna krabička obsahuje 10 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento přípravek je pouze pro jednorázové použití, nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Přípravek s výskytem částic nebo změnou barvy se nesmí použít.

Injekční/infuzní roztok briavaracetamu je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při mísení s následujícími ředidly:

Ředidla:

- injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)
- injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5%)
- injekční Ringerův roztok s laktátem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1073/022

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/01/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>