

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gemgerta 10 mg potahované tablety
Gemgerta 25 mg potahované tablety
Gemgerta 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Gemgerta 10 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg brivaracetamu.

Gemgerta 25 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg brivaracetamu.

Gemgerta 50 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg brivaracetamu.

Pomocné látky se známým účinkem
Gemgerta 10 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg laktózy.

Gemgerta 25 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 99 mg laktózy.

Gemgerta 50 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 197 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Gemgerta 10 mg potahované tablety
Bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety o průměru 5,1 mm s vyraženým označením „10“ na jedné straně.

Gemgerta 25 mg potahované tablety
Šedé, oválné potahované tablety o rozměrech 9,1 mm × 5,1 mm s vyraženým označením „25“ na jedné straně.

Gemgerta 50 mg potahované tablety
Žluté, oválné potahované tablety o rozměrech 11,8 mm × 6,7 mm s vyraženým označením „50“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Gemgerta je indikován jako přídatná terapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Doporučené dávkování u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let je uvedeno v následující tabulce. Dávka se podává ve dvou stejných rozdělených dávkách s odstupem přibližně 12 hodin.

Doporučená počáteční dávka	Doporučená udržovací dávka	Rozmezí terapeutické dávky*
<u>Dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší a dospělí</u>		
50 mg/den (nebo 100 mg/den)**	100 mg/den	50–200 mg/den
<u>Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg</u>		
1 mg/kg/den (až 2 mg/kg/den)**	2 mg/kg/den	1–4 mg/kg/den
<u>Děti s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg</u>		
1 mg/kg/den (až 2,5 mg/kg/den)**	2,5 mg/kg/den	1–5 mg/kg/den

*Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rámci daného rozmezí účinných dávek.

**Na základě posouzení potřeby kontroly záchvatů lékařem.

Dospělí

Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg/den nebo 100 mg/den na základě toho, jak lékař posoudí potřebu ke snížení počtu záchvatů versus potenciální nežádoucí účinky. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

Dospívající a děti 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 potřeby kontroly záchvatů lékařem. 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.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce až 2 mg/kg/den na základě posouzení potřeby kontroly záchvatů lékařem. 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 s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno dávkou až 2,5 mg/kg/den na základě posouzení potřeby kontroly záchvatů lékařem. Doporučená udržovací

dávka je 2,5 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 5 mg/kg/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 opětovnému propuknutí záchvatů.

Ukončení léčby

Pokud je nutno podávání brivaracetamu ukončit u pacientů ve věku od 16 let, doporučuje se postupně snižovat dávku o 50 mg/den v týdenním intervalu.

Pokud je nutno podávání brivaracetamu ukončit u pacientů ve věku do 16 let, doporučuje se postupně snižovat dávku maximálně o polovinu dávky každý týden, dokud se nedosáhne dávky 1 mg/kg/den (u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg) nebo 50 mg/den (u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší).

Po 1 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 vzhledem k nedostatku údajů nedoporučuje u pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin, kteří podstupují dialýzu.

Na základě údajů zjištěných u dospělých není u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky. U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Porucha funkce jater

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

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje následující upravené dávkování podávané ve 2 rozdělených dávkách s přibližným odstupem 12 hodin ve všech stádiích poruchy funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Věk a tělesná hmotnost	Doporučená počáteční dávka	Doporučená maximální denní dávka
Dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší a dospělí	50 mg/den	150 mg/den
Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg	1 mg/kg/den	3 mg/kg/den
Děti s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg	1 mg/kg/den	4 mg/kg/den

Pediatrickí pacienti mladší než 2 roky

Účinnost brivaracetamu u pediatrických pacientů mladších než 2 roky nebyla dosud stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádné doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

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

Pacienti, kteří nedokáží spolknout tablety celé nebo pacienti, u nichž nelze dodržet dávku při použití celých tablet, mají užívat léčivé přípravky s brivaracetamem dostupné na trhu ve formě perorálního roztoku.

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 v několika indikacích hlášeny u pacientů léčených antiepileptiky, včetně brivaracetamu. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnocení antiepileptik prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u brivaracetamu.

Proto u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných myšlenek a chování a má být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na to, aby v případě výskytu známek sebevražedného myšlení či chování vyhledali 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).

Závažné kožní nežádoucí účinky (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), který může být život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny u pacientů léčených brivacetamem. V době preskripce mají být pacienti informováni o známkách a příznacích a mají být kvůli kožním reakcím pečlivě sledováni. Pokud se objeví příznaky naznačující tyto reakce, je třeba brivaracetam okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Pomocné látky

Intolerance laktózy

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

Farmakodynamické interakce

Souběžná léčba s levetiracetamem

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

Interakce s alkoholem

Ve studii farmakokinetických a farmakodynamických interakcí mezi brivaracetamem v jednorázové dávce 200 mg a ethanolem o koncentraci 0,6 g/l v kontinuální infuzi 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 léčivých přípravků na farmakokinetiku brivaracetamu

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

Plazmatické koncentrace brivaracetamu se mohou zvýšit, je-li souběžně podáván se silnými inhibitory CYP2C19 (např. flukonazolem, fluvoxaminem), ale riziko klinicky významné interakce zprostředkované CYP2C19 je považováno za nízké. K dispozici jsou omezené klinické údaje, ze kterých vyplývá, že souběžné podávání kanabidiolu může zvýšit plazmatickou expozici brivaracetamu, pravděpodobně prostřednictvím inhibice CYP2C19, ale klinický význam je nejistý.

Rifampicin

U zdravých subjektů souběžné podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu pod křivkou plazmatické koncentrace brivaracetamu (AUC) o 45 %.

Předepisující lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u nichž se zahajuje nebo ukončuje léčba rifampicinem.

Antiepileptika se silnou indukcí enzymů

Plazmatické koncentrace brivaracetamu klesají při souběžném podávání s antiepileptiky silně indukujícími enzymy (karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem), 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 má být zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou provedeno s opatrností.

Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky

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

Studie *in vitro* prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoform CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C19 (např. lanzoprazolu, omeprazolu, diazepamem). Při zkoušení *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Nebyla zjištěna indukce CYP3A4 *in vivo* (viz midazolam výše). Indukce CYP2B6 nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2B6 (např. efavirenzu). *In vitro* studie interakcí k určení potenciálních inhibičních účinků na transportéry vedly k závěru, že nedochází k žádným klinicky významným účinkům s výjimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42násobně 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 klinických hodnocení fáze 2–3 a ve vyhrazených studiích lékových interakcí (pro následující antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a topiramát). Vliv vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno šipkou „↑“ a snížení šipkou „↓“, 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

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

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

Karbamazepin

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

Perorální antikoncepce

Souběžné podávání brivaracetamu (100 mg/den) spolu s perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovlivnilo farmakokinetiku žádné z látek. Když byl brivaracetam v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) souběžně podáván s perorální antikoncepcí obsahující 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 supresi ovulace. Obecně nenastala žádná změna v profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lékaři mají prodiskutovat plánování rodičovství a antikoncepci se ženami ve fertilním věku, které užívají brivaracetam (viz Těhotenství).

Jestliže se žena rozhodne otěhotnět, užívání brivaracetamu je třeba pečlivě přehodnotit.

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a s antiepileptiky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že mezi potomky žen léčených 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. Prerušení 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 hodnoceních jako přídavná terapie a když byl užíván společně s karbamazepinem, vedl v závislosti na dávce k nárůstu koncentrace aktivního metabolitu, karbamazepin-epoxidu (viz bod 4.5). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

Z preventivních důvodů se brivaracetam nemá užívat během těhotenství, pokud to není klinicky nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jasně převáží potenciální riziko pro plod).

Kojení

Brivaracetam se vylučuje do mateřského mléka. Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání brivaracetamu, přičemž je třeba zhodnotit přínos léčivého přípravku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a karbamazepin-epoxidu by se mohlo vylučování množství karbamazepin-epoxidu 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 malý 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 ani neobsluhovat jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se s účinky brivaracetamu na jejich schopnost tyto činnosti provozovat neseznámí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

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 byly hlášeny s vyšší incidencí při zvyšující se dávce.

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly u pacientů randomizovaných k užívání brivaracetamu 3,5 % při dávce 50 mg/den, 3,4 % při dávce 100 mg/den a 4,0 % při dávce 200 mg/den a 1,7 % u pacientů randomizovaných k užívání placeba. Nežádoucími účinky, které vedly 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 klinických hodnocení s pevnou dávkou u subjektů ve věku ≥ 16 let a z postmarketingového sledování, uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	neutropenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	hypersenzitivní reakce typu I
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	deprese, anxieta, insomnie, iritabilita
	Méně časté	sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	závrať, somnolence
	Časté	konvulze, vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	infekce horních dýchacích cest, kašel
Gastrointestinální poruchy	Časté	nauzea, zvracení, zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	únava

⁽¹⁾ Nežádoucí účinky hlášené na základě postmarketingového sledování.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1 099) pacientů užívajících brivaracetam a u 0 % (0/459) pacientů s užívajících placebo. 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 myšlenky byly hlášeny u 0,3 % (3/1 099) pacientů užívajících brivaracetam a u 0,7 % (3/459) pacientů užívajících placebo. V krátkodobých klinických hodnoceních brivaracetamu u pacientů s epilepsií nedošlo k žádnému případu dokonané sebevraždy ani sebevražedného pokusu, nicméně obojí bylo hlášeno v nezaslepených extenzích klinických hodnocení (viz bod 4.4).

V průběhu klinického vývoje byly hlášeny reakce podobné časným hypersenzitivním reakcím typu I u malého počtu pacientů užívajících brivaracetam (9/3 022).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí ve věku od 1 měsíce odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V nezaslepených, nekontrolovaných, dlouhodobých klinických hodnoceních byly sebevražedné myšlenky hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů hodnocených od 6 let dále (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 % dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně intenzivní, nebyla závažná a nevedla k vysazení hodnoceného přípravku. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

U dětí ve věku od 1 měsíce do < 4 let nebyly v porovnání se staršími pediatrickými skupinami identifikovány žádné specifické vzorce nežádoucích příhod (AE). Nebyly zjištěny žádné významné bezpečnostní informace, které by naznačovaly zvyšující se výskyt konkrétní AE v této věkové skupině. Jelikož údaje, které jsou k dispozici u dětí mladších 2 let, jsou omezené, brivaracetam není v tomto věkovém rozmezí indikován. Jsou k dispozici omezené klinické údaje u novorozenců.

Starší pacienti:

Ze 130 starších subjektů zahrnutých do fáze 2/3 programu vývoje 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 přímo 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 brivaracetamem u člověka. U zdravých subjektů, které užily jednorázovou dávku 1 400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať.

Po uvedení přípravku na trh byly po předávkování brivaracetamem hlášeny tyto nežádoucí účinky: nauzea, vertigo, porucha rovnováhy, úzkost, únava, podrážděnost, agresivita, insomnie, deprese a sebevražedné myšlenky. Nežádoucí účinky spojené s předávkováním brivaracetamem obecně odpovídaly známým nežádoucím účinkům.

Léčba předávkování

Není k dispozici žádné specifické antidotum pro předávkování brivaracetamem. Léčba předávkování zahrnuje obecná podpůrná 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), transmembránovému glykoproteinu nacházejícímu se 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 antikonvulzivního účinku brivaracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu při přídatné terapii parciálních záchvatů (*partial onset seizures*: POS) byla stanovena ve 3 randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických klinických hodnocení s pevnou dávkou u subjektů ve věku od 16 let. Denní dávka brivaracetamu se v těchto klinických hodnoceních pohybovala v rozsahu 5 až 200 mg/den. Všechna klinická hodnocení začínala 8týdenním výchozím obdobím, po němž následovalo 12týdenní léčebné období bez titrace ve smyslu zvyšování dávky. Hodnocený přípravek užívalo 1 558 pacientů, z nichž 1 099 užívalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do klinického hodnocení zahrnovala nekontrolované parciální záchvaty navzdory léčbě buď 1, nebo 2 souběžně podávanými antiepileptiky. Bylo požadováno, aby pacienti prodělali nejméně 8 parciálních záchvatů v průběhu výchozího období. Primárními cílovými parametry klinických hodnocení fáze 3 bylo procentuální snížení frekvence POS oproti placebo a 50% počet respondérů na základě 50% snížení četnosti POS oproti výchozímu období.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky v době vstupu do klinického hodnocení 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 klinickými hodnoceními byl 9 záchvatů během 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

Výsledky léčby z hlediska účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2. Celkově byl brivaracetam účinný jako přídatná terapie parciálních záchvatů u pacientů ve věku od 16 let v dávce mezi 50 mg/den a 200 mg/den.

Tabulka 2: Hlavní výsledky z hlediska účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů během 28 dní

Klinické hodnocení	Placebo	Brivaracetam		
		* Statisticky signifikantní (p-hodnota)		
		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
Klinické hodnocení N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50% počet respondérů	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	22,0* (p = 0,004)	~	~
Klinické hodnocení N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50% počet repondérů	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p = 0,023)	~

Klinické hodnocení	Placebo	Brivaracetam * Statisticky signifikantní (p-hodnota)		
		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
Procentuální snížení oproti placebo (%)	NA	9,2 (p = 0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p = 0,010)	~
Klinické hodnocení N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% počet repondérů	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 hodnoceného přípravku

~ dávka nebyla hodnocena

* statisticky významné

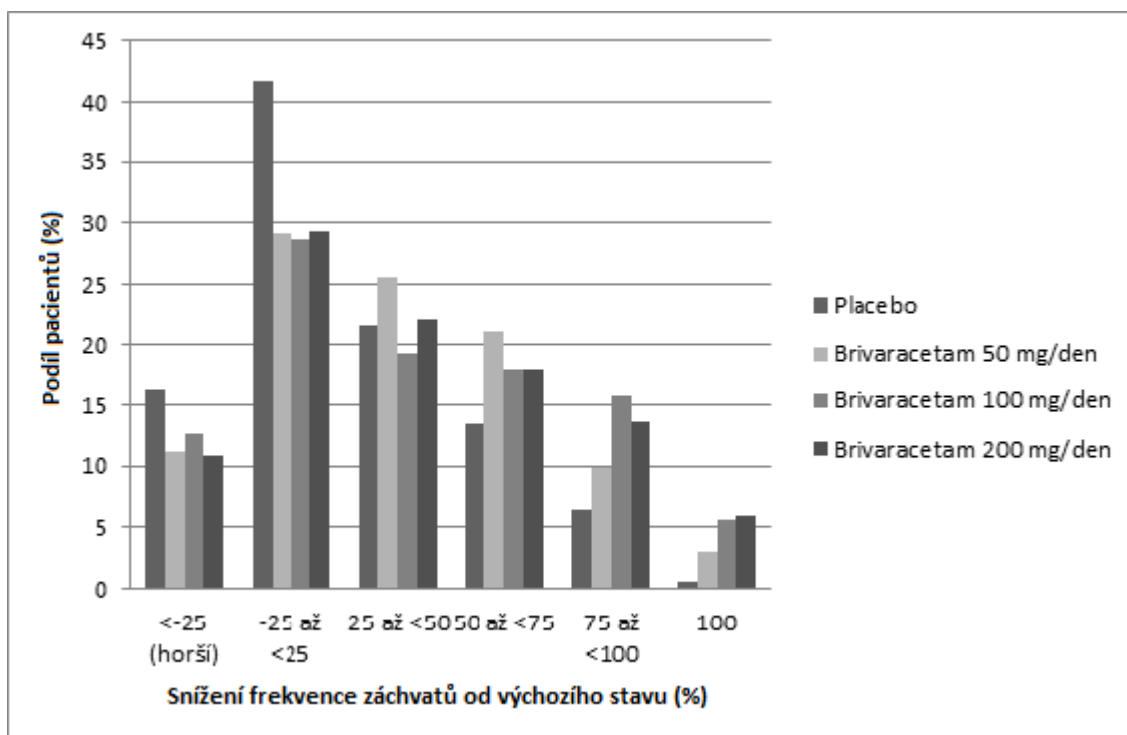
⁽¹⁾ Přibližně 20 % pacientů užívalo souběžně levetiracetam

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

V klinických hodnoceních 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 příhod souvisejících s CNS a při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procentuální podíl pacientů (s výjimkou pacientů souběžně užívajících levetiracetam) podle kategorie snížení frekvence POS během 28 dní oproti výchozímu stavu ve všech 3 klinických hodnocení. 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. Procentuální podíly pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatů byly 20,3 % pro placebo, 34,2 % pro dávku 50 mg/den, 39,5 % pro dávku 100 mg/den a 37,8 % pro dávku 200 mg/den.

Obrázek 1: Podíl pacientů užívajících brivaracetam a placebo podle kategorie odpovědi záchvatů po dobu 12 týdnů napříč všemi třemi dvojitě zaslepenými pivotními klinickými hodnoceními



V souhrnné analýze tří pivotních klinických hodnocení nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako 50% podíl respondérů) v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den, když je brivaracetam zkombinován s antiepileptiky vyvolávajícími nebo nevyvolávajícími indukci enzymů. V klinických hodnoceních bylo v průběhu 12týdenního léčebného období dosaženo stavu bez záchvatů u 2,5 % (4/161) pacientů užívajících dávku brivaracetamu 50 mg/den, u 5,1 % (17/332) pacientů užívajících dávku 100 mg/den a u 4,0 % (10/249) pacientů užívajících dávku 200 mg/den v porovnání s 0,5 % (2/418) pacientů užívajících placebo.

Zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů za 28 dní bylo pozorováno u pacientů se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty ve výchozím stavu léčených brivaracetamem o 66,6 % (n = 62) při dávce brivaracetamu 50 mg/den, o 61,2 % (n = 100) při dávce brivaracetamu 100 mg/den a o 82,1 % (n = 75) při dávce brivaracetamu 200 mg/den v porovnání s 33,3 % (n = 115) u placeba.

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

Léčba levetiracetamem

Ve 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních fáze 3 byl levetiracetam podáván jako souběžně podávané antiepileptikum asi u 20 % pacientů. Ačkoli je počet subjektů omezen, 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 třetím klinickém hodnocení prokázala předem specifikovaná analýza účinnost v porovnání s placebem pro dávky 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů s předchozím užíváním levetiracetamu. Nižší účinnost pozorovaná u těchto pacientů v porovnání s pacienty neužívajícími levetiracetam byla pravděpodobně důsledkem vyššího počtu použitých předchozích antiepileptik a vyšší výchozí frekvence záchvatů.

Starší pacienti (65 let a starší)

Tři pivotní dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická hodnocení zahrnovala 38 starších pacientů ve věku mezi 65 a 80 roky. Třebaže jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s účinností u mladších subjektů.

Nezaslepená extenze klinického hodnocení

Napříč všemi klinickým hodnoceními bylo do dlouhodobých nezaslepených extenzí klinických hodnocení zařazeno 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizovaná klinická hodnocení. Od vstupu do randomizovaných klinických hodnocení bylo 5,3 % subjektů užívajících brivaracetam po dobu 6 měsíců ($n = 1\,500$) bez záchvatů v porovnání s 4,6 % subjektů s expozicí brivaracetamu v délce 12 měsíců ($n = 1\,188$) a 3,7 % subjektů s expozicí v délce 24 měsíců ($n = 847$). Nicméně protože vysoký podíl subjektů (26 %) léčbu v nezaslepených klinických hodnocení kvůli nedostatečné účinnosti přerušil, mohlo dojít ke zkreslení (selekční bias), protože subjekty, které v klinickém hodnocení zůstaly, reagovaly lépe než ty, které je předčasně ukončily.

U pacientů, kteří byli sledováni v nezaslepených extenzích klinického hodnocení po dobu až 8 let, byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických hodnocení.

Pediatrická populace

U dětí ve věku od 2 let mají parciální záchvaty podobnou patofyziologii jako u dospívajících a dospělých. Zkušenosti s antiepileptiky naznačují, že výsledky klinických hodnocení účinnosti prováděných u dospělých mohou být extrapolovány na děti do věku až 2 let, pokud byly stanoveny úpravy pediatrických dávek a byla prokázána bezpečnost (viz body 5.2 a 4.8). Dávky u pacientů ve věku od 2 let byly definovány úpravami dávky podle tělesné hmotnosti, které byly stanoveny tak, aby byly dosaženy podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých, kteří užívají účinné dávky (bod 5.2).

Dlouhodobé, nekontrolované, nezaslepené klinické hodnocení bezpečnosti zahrnovalo děti (ve věku od 1 měsíce do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po dokončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), děti, které pokračovaly v léčbě po dokončení i.v. (intravenózní) studie bezpečnosti, a děti zařazené přímo do studie hodnotící bezpečnost. Děti, které byly zařazené přímo, užívaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvýšena až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě neužívalo dávku vyšší než 200 mg/den. U dětí s tělesnou hmotností od 50 kg 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 souhrnných údajů z nezaslepených klinických hodnocení bezpečnosti a farmakokinetiky užívalo 186 dětí s parciálními záchvaty ve věku od 1 měsíce do < 16 let brivaracetam jako přídatnou léčbu. Z těchto dětí bylo 149 léčeno po dobu ≥ 3 měsíce, 138 po dobu ≥ 6 měsíců, 123 po dobu ≥ 12 měsíců, 107 po dobu ≥ 24 měsíců a 90 po dobu ≥ 36 měsíců.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s brivaracetamem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s epilepsií s parciálními záchvaty (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam ve formě potahovaných tablet, perorálního roztoku a roztoku pro intravenózní injekci vykazuje 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 užívané bez jídla je 1 hodina (rozmezí hodnot t_{\max} je 0,25 až 3 h).

Souběžné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuků 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 (≤ 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 hydrolýzou své amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60 % eliminace) a sekundárně hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (přibližně 30 % eliminace). Hydrolýza amidové části vedoucí ke vzniku metabolitu povahy karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována hepatální a extrahepatální 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 10krát, 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, hydrolýzou nezávislou na CYP a oxidací zprostředkovanou CYP. *In vitro* brivaracetam není u člověka substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), proteinů spojených s multilékovou rezistencí (MRP – *multidrug resistance proteins*) 1 a 2 a pravděpodobně ani polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Analýzy *in vitro* ukázaly, že metabolismus brivaracetamu by neměl být významně ovlivněn žádným inhibitorem CYP (např. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4).

Brivaracetam *in vitro* nebyl inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, 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; s clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m²), kteří užívali brivaracetam v dávce 400 mg/den s podáváním 2krát 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 porovnání se zdravými subjekty, zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byly zvýšeny 3krát, 4krát, a 21krát (v uvedeném pořadí). Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla snížena 10krát. Metabolit hydroxykyseliny v neklinických studiích nevyvolal žádné obavy ze strany bezpečnosti. Brivaracetam nebyl hodnocen u pacientů léčených hemodialýzou (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetická studie u subjektů s cirhózou jater (třída A, B, a C dle Childa a Pugh) ukázala podobná zvýšení expozice vůči brivaracetamu bez ohledu na závažnost onemocnění (50 %, 57 % a 59 %) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Byl odhadnut 40% pokles plazmatické koncentrace v ustáleném stavu v rozmezí hodnot 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.

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 bylo provedeno na základě údajů o plazmatické koncentraci sesbíraných v 3týdenní farmakokinetické studii a probíhající studii s dlouhodobým sledováním. Do analýzy bylo zařazeno 232 pediatrických pacientů s epilepsií ve věku od 2 měsíců do 17 let. Analýza ukázala, že dávky 5,0 mg/kg/den (tělesná hmotnost 10–20 kg) a 4,0 mg/kg/den (tělesná hmotnost 20–50 kg) vede ke stejné průměrné plazmatické koncentraci ustáleného stavu jako u dospělých užívajících 200 mg/den. Odhadovaná plazmatická clearance byla 0,96 l/h u dětí s tělesnou hmotností 10 kg, 1,61 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 2,18 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 3,19 l/h u dětí s tělesnou hmotností 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.

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 50násobek) farmakologicky aktivní dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Učení a funkce paměti nebyly neovlivněny.

Nálezy, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány v toxikologických studiích s opakovaným podáváním u psů v podobné expozici ke klinické plazmatické AUC, byly 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 ani opic při dlouhodobém podávání brivaracetamu s expozicí jasně převyšující AUC expozici 5krát a 42krát. CNS známky 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 8krát 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 k závislosti.

Studie u juvenilních zvířat

U juvenilních potkanů expoziční hladiny odpovídající 6- až 15násobku AUC klinické expozice brivaracetamu při maximální doporučené dávce vyvolávaly vývojové nežádoucí účinky (např. mortalitu, klinické projevy, snížení tělesné hmotnosti a pokles hmotnosti mozku). Neobjevily se žádné nežádoucí účinky na funkce CNS, ani na neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku.

U juvenilních 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 (E 468)

Monohydrát laktózy

Laktóza

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Gemgerta 10 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek (E 553b)

Gemgerta 25 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek (E 553b)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Gemgerta 50 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek (E 553b)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v PVC/PCTFE/Al blistrech.

Velikost balení: 14, 56 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Gemgerta 10 mg potahované tablety: 21/008/24-C

Gemgerta 25 mg potahované tablety: 21/009/24-C

Gemgerta 50 mg potahované tablety: 21/010/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 3. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 3. 2025