

SOUHRN VLASTNOSTÍ PRODUKTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brivaracetam Desitin 10 mg potahované tablety
Brivaracetam Desitin 25 mg potahované tablety
Brivaracetam Desitin 50 mg potahované tablety
Brivaracetam Desitin 75 mg potahované tablety
Brivaracetam Desitin 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Brivaracetam Desitin 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg brivaracetamu.

Brivaracetam Desitin 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg brivaracetamu.

Brivaracetam Desitin 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg brivaracetamu.

Brivaracetam Desitin 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg brivaracetamu.

Brivaracetam Desitin 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg brivaracetamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Brivaracetam Desitin 10 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 6 mm s vyraženým „10“ na jedné straně.

Brivaracetam Desitin 25 mg potahované tablety

Šedé, oválné, bikonvexní, potahované tablety o rozměrech 9 x 5 mm s vyraženým „25“ na jedné straně.

Brivaracetam Desitin 50 mg potahované tablety

Žluté, oválné, bikonvexní, potahované tablety o rozměrech 12 x 7 mm s vyraženým „50“ na jedné straně.

Brivaracetam Desitin 75 mg potahované tablety

Růžové, oválné, bikonvexní, potahované tablety o rozměrech 13 x 7 mm s vyraženým „75“ na jedné straně.

Brivaracetam Desitin 100 mg potahované tablety

Šedozelené, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 12 mm, na jedné straně s čtvrticí rýhou. Tabletou lze rozdělit na 4 stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Brivaracetam Desitin je indikován jako přídatná léčba při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lékař má předepsat nejvhodnější formu a sílu přípravku podle hmotnosti a dávky.

Doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti od 2 let je shrnuto v následující tabulce. Dávka má být podána ve dvou stejných rozdělených dávkách s odstupem přibližně 12 hodin.

Doporučená počáteční dávka	Doporučená udržovací dávka	Rozmezí terapeutických dávek*
Dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší a dospělí		
50 mg/den (nebo 100 mg/den)**	100 mg/den	50–200 mg/den
Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg		
1 mg/kg/den (až 2 mg/kg/den)**	2 mg/kg/den	1–4 mg/kg/den
Děti s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg		
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 posouzení potřeby snížení počtu záchvatů lékařem proti možným nežádoucím účinkům. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek od 50 mg/den do 200 mg/den.

Dospívající a děti s hmotností 50 kg nebo vyšší

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno dávkou 100 mg/den na základě posouzení potřeby kontroly záchvatů lékařem. Doporučená udržovací dávka je

100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek od 50 mg/den do 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 dávkou 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 od 1 mg/kg/den do 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 je možné také zahájit 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 od 1 mg/kg/den do 5 mg/kg/den.

Vynechané dávky

Pokud pacienti zapomenou užít jednu nebo více dávek, doporučuje se, aby si jednu dávku vzali, jakmile si vzpomenu, a následující dávku si vzali v obvyklou ranní nebo večerní dobu. Tím se může zabránit poklesu plazmatické koncentrace brivaracetamu pod účinnou hladinu a tím opětovnému výskytu záchvatů (*breakthrough seizure*).

Ukončení léčby

U pacientů od 16 let, u kterých je nutné léčbu brivaracetamem ukončit, se doporučuje dávku postupně snižovat o 50 mg/den v týdenních intervalech.

U pacientů mladších 16 let, u kterých je nutné léčbu brivaracetam ukončit, se doporučuje dávku snižovat maximálně o polovinu každý týden, až se dosáhne 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 poslední týden léčby dávka 20 mg/den.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (od 65 let)

U starších pacientů není nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2). Klinické zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Brivaracetam se nedoporučuje u pacientů s terminálním stádiem selháním ledvin podstupujících dialýzu z důvodu nedostatku údajů.

Na základě údajů u dospělých není u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nutné upravovat dávkování. U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Porucha funkce jater

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

U pacientů s poruchou funkce jater se ve všech stádiích poruchy funkce jater doporučují následující upravené dávky podávané ve 2 rozdělených dávkách, s odstupem přibližně 12 hodin (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 2 let

Účinnost brivaracetamu u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla dosud stanovena. V současnosti 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 se musí užívat perorálně a polykat celé nebo rozdělené na čtvrtiny (Brivaracetam Desitin 100 mg) spolu s tekutinou, aby bylo zajištěno správné dávkování. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Pro pacienty, kteří nejsou schopni polykat tablety vcelku nebo u nichž nelze dávku dosáhnout použitím celých tablet, jsou k dispozici jiné lékové formy obsahující brivaracetam.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní varování a bezpečnostní opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky, včetně brivaracetamu, v různých indikacích, byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u brivaracetamu.

Proto pacienti mají být sledováni, zda nevykazují známky sebevražedných myšlenek a chování, a má být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na to, aby v případě výskytu jakýchkoli příznaků sebevražedných myšlenek nebo chování vyhledali lékařskou pomoc. Viz také bod 4.8, Pediatrická populace.

Porucha funkce jater

Klinické údaje týkající se použití brivaracetamu u pacientů s již existující poruchou funkce jater jsou omezené. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje upravit dávkování (viz bod 4.2).

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

V souvislosti s léčbou brivaracetamem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba brivaracetam okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Pomocné látky

Potahované tablety brivaracetamu obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě,

což znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakce byly provedeny jen u dospělých.

Farmakodynamické interakce

Současná léčba s levetiracetamem

V klinických studiích, i když počet pacientů byl omezený, nebyl pozorován žádný přínos brivaracetamu ve srovnání s placebem u pacientů, kteří současně užívali levetiracetam. Nebyly pozorovány žádné další obavy ohledně bezpečnosti nebo snášenlivosti (viz bod 5.1).

Interakce s alkoholem

Ve studii farmakokinetických a farmakodynamických interakcí mezi brivaracetamem v jednorázové dávce 200 mg a etanolem o koncentraci 0,6 g/l v kontinuální infuzi u zdravých subjektů nebyla zaznamenána žádná farmakokinetická interakce, ale brivaracetam přibližně zdvojnásobil účinek alkoholu na psychomotorické funkce, pozornost a paměť. Užívání brivaracetamu spolu s alkoholem se nedoporučuje.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku brivaracetamu

Údaje z *in vitro* studií naznačují, že brivaracetam má nízký potenciál k interakcím. Hlavní metabolickou cestou brivaracetamu je hydrolýza nezávislá na CYP. Druhá cesta zahrnuje hydroxylaci zprostředkovanou CYP2C19 (viz bod 5.2).

Při současném podávání se silnými inhibitory CYP2C19 (např. flukonazol, fluvoxamin) se mohou plazmatické koncentrace brivaracetamu zvýšit, ale riziko klinicky významné interakce zprostředkované CYP2C19 je považováno za nízké. K dispozici jsou omezené klinické údaje, které naznačují, že současné podávání kanabidiolu může zvýšit plazmatickou expozici brivaracetamu, pravděpodobně prostřednictvím inhibice CYP2C19, ale klinický význam je nejistý.

Rifampicin

U zdravých subjektů současné podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) brivaracetamu o 45 %. Předepisující lékaři mají zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, kteří začínají nebo ukončují léčbu rifampicinem.

Antiepileptika se silnou indukcí enzymů

Při současném podávání s antiepileptiky se silnou indukcí enzymů (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) se plazmatické koncentrace brivaracetamu snižují, ale není nutné upravovat dávkování (viz tabulka 1).

Jiné induktory enzymů

Jiné silné induktory enzymů (například třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou také snížit systémovou expozici brivaracetamu. Proto má být zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou prováděno s opatrností.

Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky

Brivaracetam podávaný v dávce 50 nebo 150 mg/den neměl vliv na AUC midazolamu (metabolizovaného pomocí CYP3A4). Riziko klinicky významných interakcí s CYP3A4 je považováno za nízké.

In vitro studie prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoform CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (např. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Při testování *in*

vitro brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. *In vivo* nebyla zjištěna žádná indukce CYP3A4 (viz midazolam výše). Indukce CYP2B6 nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných pomocí CYP2B6 (např. efavirenz). *In vitro* studie interakcí zaměřené na stanovení potenciálních inhibičních účinků na transportéry dospěly k závěru, že s výjimkou OAT3 nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní účinky. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42krát vyšší než 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 koncentrací léčivých látek ze všech studií fáze II–III, v populační farmakokinetické analýze placebem kontrolovaných klinických studií fáze II–III a ve specializovaných studiích lékových interakcí (u následujících antiepileptik: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a topiramát). Vliv vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“ a snížení jako „↓“, plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako C_{max}).

Tabulka 1: Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky

Současně podávané antiepileptikum	Vliv antiepileptika na plazmatickou koncentraci brivaracetamu	Vliv brivaracetamu na plazmatickou koncentraci antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ Není nutné upravovat dávkování	Karbamazepin – žádný Karbamazepin-epoxid ↑ (viz níže) Není nutné upravovat dávkování.
Klobazam	Údaje nejsou k dispozici	Žádné
Klonazepam	Údaje nejsou k dispozici	Žádné
Lakozamid	Údaje nejsou k dispozici	Žádné
Lamotrigin	Žádné	Žádné
Levetiracetam	Žádné	Žádné
Oxkarbazepin	Žádné	Žádné (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Není nutné upravovat dávkování	Žádné
Fenytoin	AUC 21 % ↓ Není nutné upravovat dávkování	Žádné a AUC 20 % ↑ a C_{max} 20 % ↑
Pregabalin	Údaje nejsou k dispozici	Žádné
Topiramát	Žádné	Žádné
Kyselina valproová	Žádné	Žádné
Zonisamid	Údaje nejsou k dispozici	Žádné

a na základě studie zahrnující podávání supratherapeutické dávky 400 mg/den brivaracetamu.

Karbamazepin

Brivaracetam je středně silný reverzibilní inhibitor epoxidhydrolázy, který vede ke zvýšení koncentrace karbamazepin-epoxidu, aktivního metabolitu karbamazepinu. V kontrolovaných klinických studiích se plazmatická koncentrace karbamazepin-epoxidu zvýšila v průměru o 37 %, 62 % a 98 % s malou variabilitou při dávkách brivaracetamu 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Nebyla zjištěna žádná bezpečnostní rizika. Brivaracetam a valproát neměly žádný aditivní účinek na AUC karbamazepin-epoxidu.

Perorální antikoncepce

Současné podávání brivaracetamu (100 mg/den) s perorální antikoncepcí obsahující

ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) nemělo vliv na farmakokinetiku žádné z těchto látek.

Při současném podávání brivaracetamu v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) s perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) bylo pozorováno snížení AUC estrogenu a progestinu o 27 %, resp. 23 %, bez vlivu na supresi ovulace. V profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) nedošlo obecně k žádné změně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

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

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antiepileptickými léčivými přípravky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že u potomků žen léčených s epilepsií je výskyt malformací dvakrát až třikrát vyšší než u běžné populace, kde se pohybuje kolem 3 %. V léčené skupině pacientů byl při polyterapii zaznamenán nárůst malformací; ale rozsah, za který zodpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Přerušení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, která může být škodlivá pro matku i plod.

Riziko spojené s brivaracetamem

Údaje o podávání brivaracetamu těhotným ženám jsou omezené. Údaje o placentárním přenosu u člověka nejsou k dispozici, ale u potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno prochází placentou (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní potenciál brivaracetamu (viz bod 5.3).

V klinických studiích byl brivaracetam použit jako přídatná léčba a při použití s karbamazepinem vyvolal na dávce závislé zvýšení koncentrace aktivního metabolitu, karbamazepin-epoxidu (viz bod 4.5). K dispozici není dostatek údajů k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

Podávání brivaracetamu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje, pokud to není klinicky nezbytně nutné, tj. pokud přínos pro matku jasně převyšuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Brivaracetam se vylučuje do lidského mateřského mléka. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu brivaracetamem, s přihlédnutím k přínosu léčivého přípravku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a karbamazepinu se může zvýšit množství karbamazepin-epoxidu vylučovaného do mateřského mléka. K dispozici není dostatek údajů k určení klinického významu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu brivaracetamu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl pozorován žádný vliv brivaracetamu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brivaracetam Desitin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k možným rozdílům v individuální citlivosti mohou někteří pacienti zaznamenat somnolenci, závratě a jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem (CNS). Pacientům má být doporučeno, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se neseznámí s účinky brivaracetamu na jejich schopnost vykonávat tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (>10 %) při léčbě brivaracetamem byly: somnolence (14,3 %) a závratě (11,0 %). Obvykle byly mírné až středně závažné. S rostoucí dávkou byla hlášena vyšší incidence somnolence a únavy.

Míra přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientů randomizovaných do skupiny s brivaracetamem v dávkách 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den a 1,7 % u pacientů randomizovaných do skupiny s placebem. Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k přerušení léčby brivaracetamem, byly závratě (0,8 %) a konvulze (0,8 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě přehledu bezpečnostní databáze ze tří placebem kontrolovaných studií s fixními dávkami u pacientů ve věku ≥ 16 let a na základě postmarketingových zkušeností, seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Frekvence 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 rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky z klinických studií
Infekce a infestace	Časté	Chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Neutropenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita typu I
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese, úzkost, insomnie, iritabilita
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať, somnolence
	Časté	Konvulze, závratě
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Infekce horních cest dýchacích, 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 v rámci postmarketingových zkušeností.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1099) pacientů s brivaracetamem a 0 % (0/459) pacientů s placebem. Čtyři z těchto subjektů měli na počátku studie snížený počet neutrofilů a po zahájení léčby brivaracetamem došlo k dalšímu poklesu počtu neutrofilů. Žádný z 6 případů neutropenie nebyl závažný, nevyžadoval specifickou léčbu ani nevedl k přerušení léčby brivaracetamem a žádný z nich nebyl spojen s infekcí.

Sebevražedné myšlenky byly hlášeny u 0,3 % (3/1099) pacientů užívajících brivaracetam a u 0,7 % (3/459) pacientů užívajících placebo. V krátkodobých klinických studiích brivaracetamu u pacientů s epilepsií nebyly zaznamenány žádné případy dokonané sebevraždy ani pokusů o sebevraždu, avšak oba tyto jevy byly hlášeny v otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

Během klinického vývoje byly u malého počtu pacientů užívajících brivaracetam (9/3022) hlášeny reakce naznačující okamžitou hypersenzitivitu (typ I).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí od 1 měsíce byl shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých. V otevřených, nekontrolovaných, dlouhodobých studiích byly sebevražedné myšlenky hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů ve věku od 6 let (častěji u dospívajících) ve srovnání s 2,4 % dospělých a poruchy chování byly hlášeny u 24,8 % pediatrických pacientů ve srovnání s 15,1 % dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně závažná, nebyla vážná a nevedla k přerušení léčby hodnoceným léčivým přípravkem. Další nežádoucí účinek hlášený u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

U dětí ve věku od 1 měsíce do < 4 let nebyl ve srovnání se staršími pediatrickými skupinami zjištěn žádný specifický vzorec nežádoucích účinků. Nebyly zjištěny žádné významné bezpečnostní informace naznačující zvýšený výskyt konkrétního nežádoucího účinku v této věkové skupině. Vzhledem k omezeným dostupným údajům u dětí mladších 2 let není brivaracetam v této věkové skupině indikován. U novorozenců jsou k dispozici jen omezené klinické údaje.

Starší pacienti

Ze 130 starších pacientů zařazených do fáze II/III 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 jako 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Klinické zkušenosti s předávkováním brivaracetamem u člověka jsou omezené. U jednoho zdravého subjektu, který užil jednorázovou dávku 1 400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať.

V postmarketingovém sledování byly po předávkování brivaracetamem hlášeny následující nežádoucí účinky: nauzea, závrať, porucha rovnováhy, úzkost, únava, podrážděnost, agresivita, insomnie, deprese a sebevražedné myšlenky. Obecně byly nežádoucí účinky spojené s předávkováním brivaracetamem v souladu se známými nežádoucími účinky.

Léčba předávkování

Pro předávkování brivaracetamem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba předávkování má zahrnovat obecná podpurná opatření. Vzhledem k tomu, že méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje močí, není očekáváno, 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 synaptickému vezikulárnímu proteinu 2A (SV2A), transmembránovému glykoproteinu nacházejícímu se na presynaptické úrovni v neuronech a endokrinních buňkách. Ačkoli přesná role tohoto proteinu zůstává neobjasněna, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů. Vazba na SV2A je považována za primární mechanismus antikonvulzivního účinku brivaracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu jako přídatné léčby parciálních záchvatů byla prokázána ve 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických klinických studiích s fixní dávkou u pacientů ve věku od 16 let. Denní dávka brivaracetamu se v těchto studiích pohybovala v rozmezí 5 až 200 mg/den. Všechny studie měly 8týdenní základní období, po kterém následovalo 12týdenní léčebné období bez vzestupné titrace. Hodnocený přípravek dostávalo 1 558 pacientů, z nichž 1 099 dostávalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do studie vyžadovala, aby pacienti měli nekontrolované parciální záchvaty i přes léčbu 1 nebo 2 souběžně podávanými antiepileptiky. Pacienti museli mít během základního období alespoň 8 parciálních záchvatů. Primární cílové parametry ve studiích fáze III byly procento frekvence parciálních záchvatů oproti placebu a poměr respondérů s dosaženou 50% odpovědí založený na 50% snížení frekvence parciálních záchvatů oproti výchozí hodnotě.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky v době vstupu do studie byly karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoin (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Střední hodnota výchozí frekvence záchvatů ve všech 3 studiích byla 9 záchvatů za 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2. Celkově byl brivaracetam účinný při přídatné léčbě parciálních záchvatů u pacientů ve věku od 16 let v dávkách 50 mg/den až 200 mg/den.

Tabulka 2: Klíčové výsledky účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů za 28 dní

Studie	Placebo	Brivaracetam * Statisticky významné (hodnota p)
--------	---------	--

		50 mg/den	100 mg/den	200 mg/den
Studie N01253⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Procento snížení oproti placebo (%)	Neuvádí se	22,0* (p=0,004)	~	~
Studie N01252⁽¹⁾				
	n=100	n=99	n=100	
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Procento snížení oproti placebo (%)	Neuvádí se	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studie N01358				
	n=259		n=252	n=249
Podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Procento snížení oproti placebo (%)	Neuvádí se	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizovaní pacienti, kteří obdrželi alespoň 1 dávku hodnoceného léku

~ Dávka nebyla hodnocena

* Statisticky významné

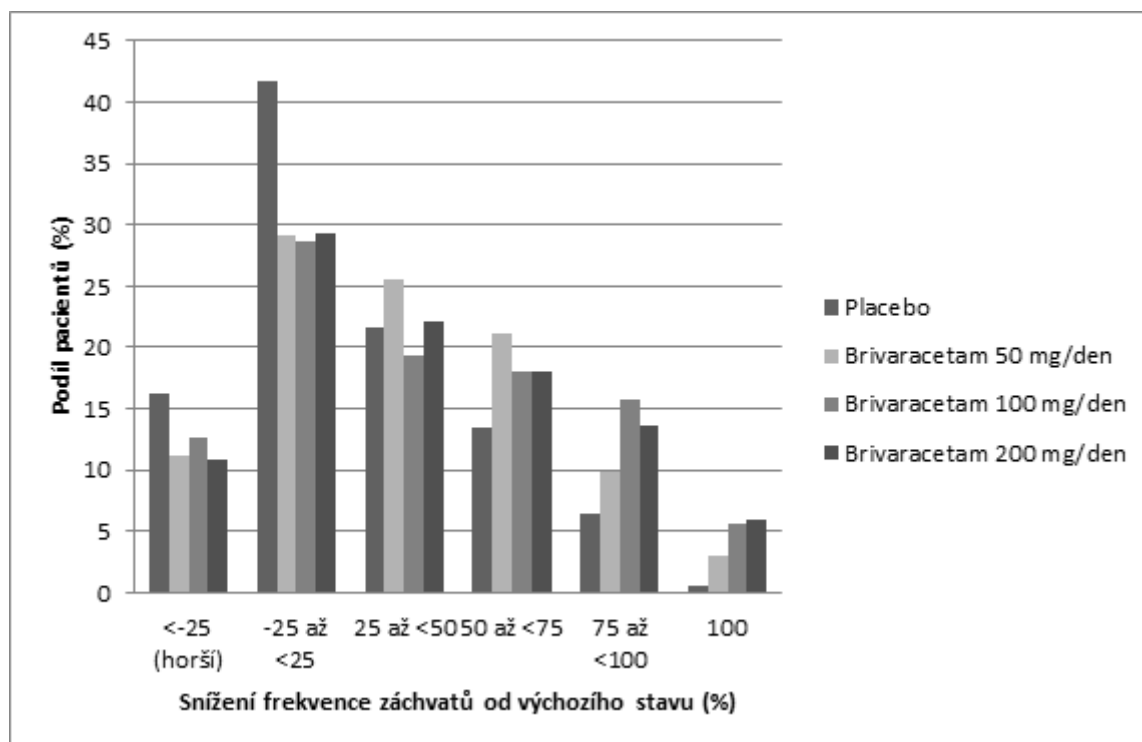
(1) Přibližně 20 % pacientů užívalo současně levetiracetam

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

V klinických studiích bylo snížení frekvence záchvatů ve srovnání s placebem vyšší 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 dávkách 50 mg/den a 100 mg/den podobný bezpečnostní profil, včetně nežádoucích účinků souvisejících s centrálním nervovým systémem, a to i při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procentuální podíl pacientů (s výjimkou pacientů užívajících současně levetiracetam) podle kategorie snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dní oproti výchozí hodnotě ve všech 3 studiích. Pacienti s více než 25% nárůstem parciálních záchvatů jsou uvedeni zcela vlevo jako „horší“. Pacienti se zlepšením procentuálního snížení frekvence parciálních záchvatů vzhledem k výchozímu stavu jsou uvedeni ve 4 kategoriích vpravo. Procento pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů bylo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 % pro placebo a pro dávky 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den.

Obrázek 1: Podíl pacientů podle kategorie odpovědi záchvatů na brivaracetam a placebo během 12 týdnů ve všech třech dvojitě zaslepených pivotních klinických studiích



V souhrnné analýze tří pivotních klinických studií nebyly v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů, 50% responder rate) při kombinaci brivaracetamu 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 užívajících brivaracetam v dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den během 12týdenní léčby, zatímco u placebo to bylo 0,5 % (2/418) pacientů.

U pacientů s typem záchvatů IC (tj. sekundární generalizované tonicko-klonické záchvaty) bylo při léčbě brivaracetamem pozorováno zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů za 28 dní (66,6 % (n = 62), 61,2 % (n = 100) a 82,1 % (n = 75) pacientů užívajících brivaracetam v dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den a 33,3 % (n=115) pacientů užívajících placebo).

Účinnost brivaracetamu v monoterapii nebyla stanovena. Brivaracetam se nedoporučuje používat v monoterapii.

Léčba levetiracetamem

Ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III byl levetiracetam podáván jako souběžné antiepileptikum u přibližně 20 % pacientů. Ačkoli počet subjektů je omezený, nebyl pozorován žádný přínos brivaracetamu ve srovnání s placebem u pacientů užívajících současně levetiracetam, což může odrážet kompetici na vazebném místě SV2A. Nebyly zjištěny žádné další okolnosti týkající se bezpečnosti nebo snášenlivosti.

Ve třetí studii předem specifikovaná analýza prokázala účinnost ve srovnání s placebem u dávek 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů, kteří byli již dříve léčeni levetiracetamem. Nižší účinnost pozorovaná u těchto pacientů ve srovnání s pacienty, kteří dosud neužívali levetiracetam, byla pravděpodobně způsobena vyšším počtem dříve užívaných antiepileptik a vyšší výchozí frekvencí záchvatů.

Starší pacienti (od 65 let)

Tři pivotní dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studie zahrnovaly 38 starších pacientů ve věku od 65 do 80 let. Ačkoli jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s mladšími subjekty.

Otevřené prodloužené studie

Ve všech studiích bylo 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizované studie, zařazeno do dlouhodobých otevřených prodloužených studií. Od zařazení do randomizovaných studií bylo 5,3 % subjektů léčených brivaracetamem po dobu 6 měsíců ($n=1\,500$) bez záchvatů, ve srovnání s 4,6 % a 3,7 % subjektů léčených po dobu 12 měsíců ($n=1\,188$) a 24 měsíců ($n=847$).

Vzhledem k tomu, že vysoký podíl subjektů (26 %) přerušil účast v otevřených studiích z důvodu nedostatečné účinnosti, mohlo dojít k výběrovému zkreslení, protože subjekty, které ve studii setrvaly, reagovaly lépe než subjekty, které studii předčasně ukončily.

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

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 studií účinnosti provedených u dospělých lze extrapolovat na děti ve věku od 2 let, pokud jsou stanoveny úpravy pediatrických dávek a byla prokázána bezpečnost (viz body 5.2 a 4.8). Dávky u pacientů od 2 let byly definovány úpravou dávky podle tělesné hmotnosti, které byly stanoveny tak, aby bylo dosaženo podobných plazmatických koncentrací jako u dospělých užívajících účinné dávky (bod 5.2).

Dlouhodobá, nekontrolovaná, otevřená studie bezpečnosti zahrnovala děti (ve věku od 1 měsíce do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po ukončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), děti, které pokračovaly v léčbě po ukončení i.v. (intravenózní) studie bezpečnosti, a děti přímo zařazené do studie bezpečnosti. Přímě zařazené děti dostávaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvyšována až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě nedostávalo dávku vyšší než 200 mg/den. U dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo více byla počáteční dávka brivaracetamu 50 mg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvyšována o 50 mg/den za týden až na maximální dávku 200 mg/den.

Z kombinovaných otevřených studií bezpečnosti a farmakokinetiky byl brivaracetam jako přídatná léčba podáván 186 dětem s parciálními záchvaty ve věkovém rozmezí 1 měsíc < 16 let, z nichž 149 bylo léčeno ≥ 3 měsíce, 138 ≥ 6 měsíců, 123 ≥ 12 měsíců, 107 ≥ 24 měsíců a 90 ≥ 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 dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam ve formě potahovaných tablet, perorálního roztoku a roztoku pro intravenózní injekci vykazuje stejnou plochu pod křivkou (AUC), zatímco maximální plazmatická koncentrace je po intravenózním podání mírně vyšší. Brivaracetam vykazuje lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku s nízkou intra- i interindividuální variabilitou a vyznačuje se úplnou absorpcí, velmi nízkou vazbou na proteiny, renální exkrecí po rozsáhlé biotransformaci a farmakologicky neaktivními metabolity.

Absorpce

Brivaracetam se po perorálním podání rychle a úplně vstřebává a jeho absolutní biologická dostupnost je přibližně 100 %. Medián t_{\max} u tablet užívaných bez jídla je 1 hodina (rozmezí t_{\max} je 0,25 až 3 h).

Současné podání s jídlem s vysokým obsahem tuků zpomalilo rychlost absorpce (medián t_{\max} 3 hodiny) a snížilo maximální plazmatickou koncentraci (o 37 % nižší) brivaracetamu, zatímco rozsah absorpce zůstal nezměněn.

Distribuce

Brivaracetam je slabě vázán ($\leq 20\%$) na plazmatické proteiny. Distribuční objem je 0,5 l/kg, což je hodnota blízká objemu celkové tělesné tekutiny.

Díky lipofilitě (log P) jsou buněčné membrány pro brivaracetam vysoce permeabilní.

Biotransformace

Brivaracetam se primárně metabolizuje hydrolýzou amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60 % eliminace) a sekundárně hydroxylací na propylovém postranním řetězci (přibližně 30 % eliminace). Hydrolýza amidové části vedoucí k metabolitu karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována jaterní a extrahepatální amidázou. *In vitro* je hydroxylace brivaracetamu zprostředkována především pomocí CYP2C19. Oba metabolity jsou dále metabolizovány za vzniku společné hydroxykyseliny, která vzniká převážně hydroxylací propylového postranního řetězce metabolitu karboxylové kyseliny (hlavně CYP2C9). *In vivo*, u osob s neúčinnými mutacemi CYP2C19, je produkce hydroxymetabolitu snížena 10krát, zatímco brivaracetam samotný je zvýšen o 22 % nebo 42 % u jedinců s jednou nebo oběma mutovanými alelami. Tyto tři metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Eliminace

Brivaracetam je eliminován především metabolismem a vylučováním močí. Více než 95 % dávky včetně metabolitů se vyloučí močí do 72 hodin po podání. Méně než 1 % dávky se vylučuje stolicí a méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace ($t_{1/2}$) je přibližně 9 hodin. Celková plazmatická clearance u pacientů byla odhadnuta na 3,6 l/h.

Linearita

Farmakokinetika je úměrná dávce od 10 do nejméně 600 mg.

Interakce s léčivými přípravky

Brivaracetam je eliminován několika způsoby, včetně renální exkrece, hydrolýzou nezávislou na CYP a oxidací zprostředkovanou CYP. *In vitro* není brivaracetam substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), proteinů multilékové rezistence (MRP) 1 a 2 a pravděpodobně ani organického aniontového transportního polypeptidu 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

In vitro testy ukázaly, že na eliminaci brivaracetamu nemá být významně ovlivněn inhibitory CYP (např. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4).

In vitro nebyl brivaracetam inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani transportních proteinů 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 (od 65 let)

Ve studii u starších pacientů (ve věku 65 až 79 let; s clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m²) užívajících brivaracetam v dávce 400 mg dvakrát denně byl poločas brivaracetamu 7,9 hodiny ve skupině pacientů ve věku 65 až 75 let a 9,3 hodiny ve skupině pacientů ve věku > 75 let. Plazmatická clearance brivaracetamu v ustáleném stavu 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 osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, bez nutnosti dialýzy) ukázala, že plazmatická AUC (plocha pod křivkou) brivaracetamu byla mírně zvýšena (+21 %) ve srovnání se zdravými kontrolami, zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byla zvýšena 3-, 4- a 21krát. Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla snížena 10krát. Metabolit hydroxykyseliny nevykazoval v neklinických studiích žádné bezpečnostní problémy. Brivaracetam nebyl hodnocen u pacientů podstupujících hemodialýzu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetická studie u osob s jaterní cirhózou (třídy A, B a C dle Childa a Pugh) ukázala podobné zvýšení expozice brivaracetamu bez ohledu na závažnost onemocnění (50 %, 57 % a 59 %) ve srovnání s odpovídajícími zdravými kontrolami (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

V rozmezí tělesné hmotnosti od 46 kg do 115 kg byl odhadnut pokles plazmatické koncentrace v ustáleném stavu o 40 %. Tento rozdíl však není považován za klinicky významný.

Pohlaví

Neexistují žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice brivaracetamu podle pohlaví.

Rasa

Farmakokinetika brivaracetamu nebyla v populačním farmakokinetickém modelování pacientů s epilepsií významně ovlivněna rasou (kavkazská, asijská). Počet pacientů s jiným etnickým původem 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 získaným po dávkách brivaracetamu 50 mg/den. Dalšího snížení frekvence záchvatů se dosáhne zvýšením dávky na 100 mg/den a při dávce 200 mg/den se dosáhne plató.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii se 3týdenním obdobím hodnocení a týdenní fixní 3stupňovou titrací pomocí 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. Na konci hodnoceného období mohly být subjekty způsobilé pro vstup do dlouhodobé studie následného sledování, kde pokračovaly se svou poslední podávanou dávkou (viz bod 4.8). Plazmatické koncentrace byly ve všech věkových skupinách úměrné dávce. Populační farmakokinetické modelování bylo provedeno na základě omezených údajů o plazmatických koncentracích získaných v rámci 3týdenní farmakokinetické studie a probíhající dlouhodobé studie následného sledování. Do analýzy bylo zahrnuto 232 pediatrických pacientů s epilepsií ve věku od 2 měsíců do 17 let. Analýza ukázala, že dávky 5,0 (tělesná hmotnost 10–20 kg) a 4,0 mg/kg/den (tělesná hmotnost 20–50 kg) poskytují stejnou průměrnou plazmatickou koncentraci v ustáleném stavu jako u dospělých, kteří užívají 200 mg/den. Odhadovaná plazmatická clearance byla 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h a 3,19 l/h u dětí o hmotnosti 10 kg, 20 kg, 30 kg a 50 kg. Pro srovnání, u dospělých pacientů (tělesná hmotnost 70 kg) byla plazmatická clearance 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 byly převažující účinky spojené s centrální nervovou soustavou (hlavně přechodná deprese CNS a snížení spontánní lokomotorické aktivity)

pozorovány při násobcích (více než 50násobek) farmakologicky účinné dávky brivaracetamu, 2 mg/kg. Funkce učení a paměti nebyly ovlivněny.

Hepatotoxické účinky (zejména porfyrie) nebyly zjištěny v klinických studiích, ale byly pozorovány ve studiích toxicity po opakovaném podání na psech při expozici podobné klinické plazmatické AUC (ploše pod křivkou). Toxikologické údaje shromážděné o brivaracetamu a o strukturně příbuzné sloučenině však naznačují, že změny na játrech psů se vyvinuly prostřednictvím mechanismů, které nejsou relevantní pro člověka. U potkanů a opic nebyly po chronickém podávání brivaracetamu při 5násobné a 42násobné klinické expozici AUC pozorovány žádné nežádoucí změny jater. U opic se příznaky související s centrální nervovou soustavou (pády, ztráta rovnováhy, nemotorné pohyby) objevily při 64násobku klinické C_{max} , přičemž tyto účinky byly v průběhu času méně patrné.

Studie genotoxicity nezjistily žádnou mutagenní ani klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity neprokázaly u potkanů žádný onkogenní potenciál, zatímco zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů u myších samců se považuje za důsledek negenotoxického způsobu účinku spojeného s indukci jaterních enzymů podobně jako po fenobarbitalu, což je známý jev specifický pro hlodavce.

Brivaracetam neovlivnil fertilitu samců ani samic a neprokázal teratogenní potenciál u potkanů ani králíků. Embryotoxicita byla pozorována u králíků při dávce brivaracetamu toxické pro matku s úrovní expozice 8krát vyšší než klinická expozice AUC při maximální doporučené dávce. U potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno prochází placentou a vylučuje se do mléka kojících potkanů v koncentracích podobných plazmatickým hladinám matky.

Brivaracetam nevykazoval u potkanů žádný potenciál

závislosti.

Studie u juvenilních zvířat

U juvenilních potkanů vyvolaly hladiny expozice brivaracetamu 6–15násobně vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce vývojové nežádoucí účinky (tj. mortalitu, klinické příznaky, snížení tělesné hmotnosti a nižší hmotnost mozku). Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na funkci CNS, neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku. U juvenilních psů byly změny vyvolané brivaracetamem na úrovni expozice 6násobku klinické AUC podobné těm, které byly pozorovány u dospělých zvířat. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky v žádném ze standardních koncových ukazatelů vývoje nebo maturity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tableta

Mikrokrystalická celulóza
Předbobtnalý škrob (kukuřičný, bramborový nebo rýžový)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Brivaracetam Desitin 10 mg potahované tablety
Částečně hydrolyzovaný
polyvinylalkohol
Uhličitán vápenatý (E 170)
Makrogol (3350)

Mastek

Brivaracetam Desitin 25 mg potahované tablety

Částečně hydrolyzovaný

polyvinylalkohol

Uhličitan vápenatý (E 170)

Makrogol (3350)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Brivaracetam Desitin 50 mg potahované tablety

Částečně hydrolyzovaný

polyvinylalkohol

Uhličitan vápenatý (E 170)

Makrogol (3350)

Mastek

Žlutý oxid železitý

(E 172)

Červený oxid

železitý (E 172)

Černý oxid železitý

(E 172)

Brivaracetam Desitin 75 mg potahované tablety

Částečně hydrolyzovaný

polyvinylalkohol

Uhličitan vápenatý (E 170)

Makrogol (3350)

Mastek

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Brivaracetam Desitin 100 mg potahované tablety

Částečně hydrolyzovaný

polyvinylalkohol

Uhličitan vápenatý (E 170)

Makrogol (3350)

Mastek

Žlutý oxid železitý

(E 172)

Černý oxid železitý

(E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Brivaracetam Desitin 10 mg potahované tablety

- Balení po 14 potahovaných tabletách v neprůhledných Al/Al blistrech, tvořených krycí fólií (Al) a formovatelnou fólií (OPA/Al/PVC)

Brivaracetam Desitin 25 mg potahované tablety

- Balení po 14, 56 potahovaných tabletách a multipacku obsahující 168 (2 balení po 84) potahovaných tablet v neprůhledných Al/Al blistrech, tvořených krycí fólií (Al) a formovatelnou fólií (OPA/Al/PVC)

Brivaracetam Desitin 50 mg potahované tablety

- Balení po 14, 56 potahovaných tabletách a multipacku obsahující 168 (2 balení po 84) potahovaných tablet v neprůhledných Al/Al blistrech, tvořených krycí fólií (Al) a formovatelnou fólií (OPA/Al/PVC)

Brivaracetam Desitin 75 mg potahované tablety

- Balení po 14, 56 potahovaných tabletách a multipacku obsahující 168 (2 balení po 84) potahovaných tablet v neprůhledných Al/Al blistrech, tvořených krycí fólií (Al) a formovatelnou fólií (OPA/Al/PVC)

Brivaracetam Desitin 100 mg potahované tablety

- Balení po 14, 56 potahovaných tabletách a multipacku obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet v neprůhledných Al/Al blistrech, tvořených krycí fólií (Al) a formovatelnou fólií (OPA/Al/PVC)

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

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Brivaracetam Desitin 10 mg: 21/329/24-C
Brivaracetam Desitin 25 mg: 21/330/24-C
Brivaracetam Desitin 50 mg: 21/331/24-C
Brivaracetam Desitin 75 mg: 21/332/24-C
Brivaracetam Desitin 100 mg: 21/333/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. 1. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 1. 2026