

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Δ Brivax
25 mg
50 mg
100 mg
film tableta

brivaracetam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Brivax 25 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 25 mg brivaracetama.

Brivax 50 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

Brivax 100 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
laktoza monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Brivax 25 mg, film tableta

Sive, duguljaste bikonvekse film tablete sa utisnutim „25“ na jednoj strani.

Brivax 50 mg, film tableta

Žute, duguljaste bikonvekse film tablete sa utisnutim „50“ na jednoj strani.

Brivax 100 mg, film tableta

Zelene, duguljaste bikonvekse film tablete sa utisnutim „100“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Brivaracetam je indikovao kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih bolesnika, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji boluju od epilepsije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ljekar treba propisati najprimjereniji oblik lijeka i jačinu u skladu sa tjelesnom težinom i dozom.

Sljedeća tabela daje sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i djecu od navršene 2. godine života. Ukupnu dnevnu dozu treba primijeniti u dvije jednako podijeljene doze, sa razmakom od otprilike 12 sati.

Preporučena početna doza	Preporučena doza održavanja	Raspon terapijske doze*
--------------------------	-----------------------------	-------------------------

Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više te odrasli		
50 mg/dan (ili 100 mg/dan)**	100 mg/dan	50 - 200 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg		
1 mg/kg/dan (do 2 mg/kg/dan)**	2 mg/kg/dan	1 - 4 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg		
1 mg/kg/dan (do 2,5 mg/kg/dan)**	2,5 mg/kg/dan	1 - 5 mg/kg/dan

* Prema pojedinačnom odgovoru bolesnika, doza se može prilagođavati u ovom rasponu efikasne doze.

** Prema procjeni ljekara o potrebi za kontrolom napada.

Odrasli

Preporučena početna doza je 50 mg/dan ili 100 mg/dan, zavisno od ocjene ljekara o potrebnom smanjenju napada u odnosu na moguće neželjene efekte. Zavisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati unutar raspona efikasne doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više

Preporučena početna doza je 50 mg/dan. Brivaracetam se također može uvesti u dozi od 100 mg/dan na osnovi procjene ljekara o potrebi za kontrolom napada. Preporučena doza održavanja je 100 mg/dan. Na osnovu pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu efikasne doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan. Brivaracetam se također može uvesti u dozi do 2 mg/kg/dan na osnovu procjene ljekara o potrebi za kontrolom napada. Preporučena doza održavanja je 2 mg/kg/dan. Na osnovu pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu efikasne doze od 1 mg/kg/dan do 4 mg/kg/dan.

Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan. Moguće je također i uvođenje brivaracetama u dozama od 2,5 mg/kg/dan na osnovu procjene ljekara o potrebi za kontrolom napada. Preporučena doza održavanja je 2,5 mg/kg/dan. Na osnovu pojedinačnog odgovora bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu efikasne doze od 1 mg/kg/dan do 5 mg/kg/dan.

Propuštene doze

Ako su bolesnici propustili jednu ili više doza, preporučuje se da uzmu samo jednu dozu čim se sjete, a zatim uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu, ujutro ili navečer. Na taj će se način možda izbjeći pad plazmatske koncentracije brivaracetama ispod granice djelotvornosti i spriječiti nastup napada.

Prekid liječenja

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika od 16. godine života, preporučuje se postepeno smanjivanje doze za 50 mg/dan svake nedelje.

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika mlađih od 16 godina, preporučuje se postepeno smanjivanje doze za maksimalno pola doze svake nedelje dok se ne postigne doza od 1 mg/kg/dan (za bolesnike sa tjelesnom težinom manjom od 50 kg) ili 50 mg/dan (za bolesnike sa tjelesnom težinom od 50 kg ili više).

Nakon nedelju dana liječenja dozom od 50 mg/dan, preporučuje se završnu nedelju liječenja dozom od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Kliničko iskustvo sa bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika sa oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena brivaracetama kod bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi.

Na osnovi podataka kod odraslih, nije potrebno prilagođavati dozu kod pedijatrijskih bolesnika sa oštećenjem bubrežne funkcije. Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost brivaracetamu bila je povećana kod odraslih bolesnika sa hroničnom jetrenom bolešću.

Kod bolesnika sa oštećenjem jetre preporučuju se sljedeće prilagođene dnevne doze primijenjene u 2 doze, u razmaku od oko 12 sati, za sve nivoe oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike sa oštećenjem funkcije jetre.

Godine i tjelesna težina	Preporučena početna doza	Preporučena maksimalna dnevna doza
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više i odrasli	50 mg/dan	150 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg	1 mg/kg/dan	3 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg	1 mg/kg/dan	4 mg/kg/dan

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 2 godine

Efikasnost brivaracetama kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine još nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Film tablete brivaracetama moraju se uzeti peroralno i progutati sa tečnošću, a mogu se uzimati sa hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete ili za bolesnike kod kojih se doza ne može postići upotrebom tableta trebaju koristiti brivaracetam 10 mg/ml oralni rastvor, ukoliko je dostupan na tržištu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Suicidne ideje i ponašanje

Suicidne ideje i ponašanje prijavljeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima, uključujući brivaracetam, u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja antiepileptika također je ukazala na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz brivaracetam.

Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave bilo kakvi znaci suicidalnih ideja ili ponašanja. Vidjeti također dio 4.8, za pedijatrijske podatke.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni su klinički podaci o primjeni brivaracetama kod bolesnika sa otprije postojećim oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se prilagoditi dozu kod bolesnika sa oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Teški kožni neželjeni efekti (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Teški kožni neželjeni efekti (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni, prijavljeni su u vezi sa liječenjem brivaracetamom. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje brivaracetamom i razmotriti drugo liječenje.

Pomoćne supstance

Nepodnošenje laktoze

Film tablete brivaracetama sadrže laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrijuma

Film tablete brivaracetama sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. zanemarljive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Formalna ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Istovremeno liječenje levetiracetamom

U kliničkim ispitivanjima nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo, kod bolesnika koji su istovremeno uzimali levetiracetam, iako je njihov broj bio ograničen. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću (vidjeti dio 5.1).

Interakcija sa alkoholom

U ispitivanju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija između brivaracetama primijenjenog u jednokratnoj dozi od 200 mg i kontinuirane infuzije etanola u dozi od 0,6 g/l kod zdravih ispitanika nije primijećena nikakva farmakokinetička interakcija, ali je brivaracetam približno udvostručio efekat alkohola na psihomotoričku funkciju, pažnju i pamćenje. Ne preporučuje se uzimanje brivaracetama sa alkoholom.

Farmakokinetičke interakcije

Efekti drugih lijekova na farmakokinetiku brivaracetama

In vitro podaci ukazuju na to da brivaracetam ima nizak interakcijski potencijal. Glavni put biotransformacije brivaracetama je hidroliza nezavisna o CYP enzimima. Drugi put biotransformacije uključuje hidroksilaciju posredstvom enzima CYP2C19 (vidjeti dio 5.2).

Plazmatske koncentracije brivaracetama mogu se povećati pri njegovoj istovremenoj primjeni sa snažnim inhibitorima enzima CYP2C19 (npr. flukonazolom, fluvoksaminom), ali se rizik od klinički značajnih interakcija posredovanih enzimom CYP2C19 smatra niskim. Dostupni su ograničeni klinički podaci koji upućuju na to da istovremena primjena kanabidiola može povećati izloženost brivaracetamu u plazmi, moguće putem inhibicije CYP2C19, ali klinički značaj nije poznat.

Rifampicin

Kod zdravih je ispitanika istovremena primjena sa snažnim enzimskim induktorom rifampicinom (600 mg/dan tijekom 5 dana) smanjila površinu ispod krive plazmatske koncentracije brivaracetama (engl. *area under the curve*, AUC) za 45%. Ljekari koji propisuju lijek trebali bi razmotriti prilagođavanje doze brivaracetama kod bolesnika koji započinju ili završavaju liječenje rifampicinom.

Antiepileptici koji su snažni enzimski induktori

Plazmatske koncentracije brivaracetama smanjuju se pri njenoj istovremenoj primjeni sa antiepilepticima koji su snažni enzimski induktori (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), ali nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti tablicu 1).

Drugi enzimski induktori

Drugi snažni enzimski induktori (poput kantariona [*Hypericum perforatum*]) takođe mogu smanjiti sistemsku izloženost brivaracetamu. Stoga uvođenje ili prekid liječenja kantarionom treba provoditi uz oprez.

Efekti brivaracetama na druge lijekove

Brivaracetam u dozi od 50 ili 150 mg/dan nije uticao na AUC midazolama (koji se metabolizuje putem enzima CYP3A4). Rizik od klinički značajnih interakcija sa enzimom CYP3A4 smatra se niskim. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da brivaracetam ostvaruje neznatnu ili nikakvu inhibiciju izooblika enzima CYP450 osim za enzim CYP2C19. Brivaracetam može povišiti plazmatsku koncentraciju lijekova metaboliziranih enzimom CYP2C19 (npr. lanzoprazola, omeprazola, diazepama). Kada se ispitivao *in vitro*, brivaracetam nije indukovao CYP1A1/2, ali je indukovao CYP3A4 i CYP2B6. Nije utvrđena indukcija enzima CYP3A4 *in vivo* (vidjeti prethodno navedene informacije za midazolam). Indukcija enzima CYP2B6 nije se ispitivala *in vivo* i brivaracetam može smanjiti plazmatske koncentracije lijekova metaboliziranih enzimom CYP2B6 (npr. efavirenza). Ispitivanja interakcija *in vitro* provedena radi utvrđivanja potencijalnih inhibitornih efekata na prenosnike zaključila su da nema klinički značajnih efekata, osim za OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibira OAT3 sa polovinom maksimalne inhibitorne koncentracije 42 puta većom od C_{max} pri najvećoj kliničkoj dozi. Brivaracetam u dozi od 200 mg/dan može povišiti plazmatsku koncentraciju lijekova koje prenosi OAT3.

Antiepileptici

Moguće interakcije između brivaracetama (50 mg/dan do 200 mg/dan) i drugih antiepileptika ocjenjivale su se u analizi objedinjenih podataka o plazmatskim koncentracijama lijekova iz svih kliničkih ispitivanja faze 2/3, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi placebom kontroliranih ispitivanja faze 2/3 te u posebnim ispitivanjima interakcija između lijekova (za sljedeće antiepileptike: karbamazepin, lamotrigin, fenitoin i topiramat). Efekti interakcija na plazmatsku koncentraciju sažeto su prikazani u tabeli 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, površina ispod krive plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “C_{max}”).

Tablica 1: Farmakokinetičke interakcije između brivaracetama i drugih antiepileptika

Istovremeno primijenjen antiepileptik	Uticaj antiepileptika na plazmatsku koncentraciju brivaracetama	Uticaj brivaracetama na plazmatsku koncentraciju antiepileptika
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Karbamazepin - nema Karbamazepin epoksid ↑ (Vidjeti u nastavku) Nije potrebno prilagođavati dozu.
Klobazam	Nema dostupnih podataka	Nema
Klonazepam	Nema dostupnih podataka	Nema
Lakozamid	Nema dostupnih podataka	Nema
Lamotrigin	Nema	Nema
Levetiracetam	Nema	Nema
Okскарbazepin	Nema	Nema (monohidroksi derivat, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema
Fenitoin	AUC 21 % ↓ Nije potrebno prilagođavati dozu	Nema ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nema dostupnih podataka	Nema
Topiramat	Nema	Nema
Valproatna kiselina	Nema	Nema
Zonisamid	Nema dostupnih podataka	Nema

^a Zsnovano na ispitivanju koje uključuje primjenu suprat terapijske doze od 400 mg/dan brivaracetama.

Karbamazepin

Brivaracetam je umjereno reverzibilan inhibitor epoksid hidrolaze koji povećava koncentraciju karbamazepinepoksida, aktivnog metabolita karbamazepina. U kontrolisanim se kliničkim ispitivanjima plazmatska koncentracija karbamazepinepoksida povećala za srednju vrijednost od 37%, 62% i 98% uz primjenu brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, uz malu varijabilnost. Nisu primijećeni nikakvi sigurnosni rizici. Nije primijećen aditivan efekat brivaracetama i valproata na AUC karbamazepinepoksida.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primjena brivaracetama (100 mg/dan) sa oralnim kontraceptivom koji sadrži etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) nije uticala na farmakokinetiku nijedne od tih dviju aktivnih supstanci. Kada se brivaracetam u dozi od 400 mg/dan (doza dvostruko veća od preporučene maksimalne dnevne doze) primjenjivao istovremeno sa oralnim kontraceptivom koji je sadržavao etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg), primijećeno je smanjenje AUC-a estrogena za 27% i AUC-a progestagena za 23%, ali to nije uticalo na supresiju ovulacije. Načelno nije bilo promjene u profilima koncentracije kroz vrijeme za endogene biljege estradiol, progesteron, luteinizirajući hormon (LH) folikulostimulirajući hormon (FSH) i globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ljekari moraju razgovarati sa ženama reproduktivne dobi koje uzimaju brivaracetam o planiranju porodice i kontracepciji (vidjeti dio „Trudnoća“).

Ako žena odluči zatrudnjeti, potrebno je pažljivo ponovno ocijeniti prikladnost liječenja brivaracetamom.

Trudnoća

Rizik povezan sa epilepsijom i antiepilepticima uopšteno

Pokazalo se da je kod žena sa epilepsijom liječenih bilo kojim antiepileptikom prevalencija malformacija kod djece dva do tri puta veća nego stopa od približno 3% zabilježena u opštoj populaciji. U liječenoj je populaciji primijećen povećan broj malformacija kod primjene politerapije, ali nije razjašnjeno u kojoj je mjeri to posljedica liječenja i/ili podležće bolesti. Prekid liječenja antiepilepticima može dovesti do egzacerbacije bolesti, što može biti štetno i za majku i za plod.

Rizik povezan sa brivaracetamom

Postoji ograničena količina podataka o primjeni brivaracetama kod trudnica. Nema podataka o prenosu kroz posteljicu kod ljudi, ali pokazalo se da brivaracetam prolazi kroz posteljicu kod štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama nisu utvrdila teratogeni potencijal brivaracetama (vidjeti dio 5.3).

U kliničkim se ispitivanjima brivaracetam primjenjivao kao dodatna terapija; kada se primjenjivao sa karbamazepinom, indukovao dozno zavisno povećanje koncentracije aktivnog metabolita, karbamazepinepoksida (vidjeti dio 4.5). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost ovog efekta u trudnoći.

Kao mjera opreza, brivaracetam se ne bi smio primjenjivati tokom trudnoće, osim ako to nije klinički neophodno (tj. ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Brivaracetam se izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Uzimajući u obzir korist lijeka za majku, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje brivaracetamom. U slučaju istovremene primjene brivaracetama i karbamazepina, može se povećati količina karbamazepinepoksida koja se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju brivaracetama na plodnost ljudi. Brivaracetam nije uticao na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Prilikom korištenja takvog lijeka zahtijeva se oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama.

Brivaracetam malo ili umjereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Zbog mogućih razlika u individualnoj osjetljivosti, kod nekih se bolesnika mogu javiti somnolencija, vrtoglavica i drugi simptomi povezani sa središnjim nervnim sistemom (SŽS). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa potencijalno opasnim mašinama dok ne vide kako brivaracetam utiče na njihovu sposobnost izvođenja takvih aktivnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešći prijavljeni neželjeni efekti (> 10%) kod liječenja brivaracetamom bile su somnolencija (14,3%) i vrtoglavica (11,0%). Obično su bile blage do umjerene težine. Prijavljena incidencija somnolencije i umora rasla je sa povećanjem doze.

Stopa prekida liječenja zbog neželjeni efekata iznosila je 3,5%, 3,4% i 4,0% kod bolesnika randomiziranih za primanje brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan te 1,7% kod bolesnika randomiziranih za primanje placeba. Neželjeni efekti koji su najčešće uzrokovali prekid liječenja brivaracetamom bile su vrtoglavica (0,8%) i konvulzija (0,8%).

Tablični prikaz neželjeni efekata

Neželjeni efekti identifikovani na temelju pregleda tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja sa fiksnom dozom kod ispitanika ≥ 16 godina starosti i iz postmarketinškog iskustva, navedeni su u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti.

Učestalost se definiše na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznata (frekvencija se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjeni efekti su prikazani u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Neželjeni efekti
Infekcije i infestacije	često	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sistema	manje često	neutropenija
Poremećaji imunološkog sistema	manje često	preosjetljivost tipa I
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, nesanica, razdražljivost
	manje često	suicidalne ideje, psihotični poremećaj, agresivnost, agitacija
Poremećaji nervnog sistema	vrlo često	omaglica, somnolencija
	često	konvulzija, vrtoglavica
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i sredogruda	često	infekcije gornjih disajnih puteva, kašalj
Poremećaji probavnog sistema	često	mučnina, povraćanje, konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾
Opšti poremećaji i	često	umor

reakcije na mjestu primjene		
-----------------------------	--	--

(1) Neželjeni efekti prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih neželjenih efekata

Neutropenija je prijavljena kod 0,5% (6/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0% (0/459) bolesnika koji su primali placebo. Četiri od tih ispitanika imala su smanjen broj neutrofila već na početku ispitivanja, koji se zatim dodatno smanjio nakon početka liječenja brivaracetamom. Nijedan od tih 6 slučajeva neutropenije nije bio težak, nije zahtijevao specifično liječenje i nije doveo do prekida liječenja brivaracetamom, te nijedan od njih nije imao pridružene infekcije. Suicidne ideje prijavljene su kod 0,3% (3/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0,7% (3/459) bolesnika koji su primali placebo. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima brivaracetama provedenima u bolesnika sa epilepsijom, nisu zabilježeni slučajevi izvršenih samoubistava ni pokušaja samoubistava, ali je oboje prijavljeno u otvorenim nastavcima ispitivanja (vidjeti dio 4.4). Reakcije koje ukazuju na ranu preosjetljivost (tipa I) prijavljene su kod malog broja bolesnika liječenih brivaracetamom (9/3022) tokom kliničkog razvoja lijeka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil brivaracetama opažen kod djece od navršanih mjesec dana života odgovara poznatom sigurnosnom profilu opaženom kod odraslih. U otvorenim, nekontroliranim dugoročnim ispitivanjima suicidalna ideacija bila je prijavljena kod 4,7% procijenjenih pedijatrijskih bolesnika od 6. godine života nadalje (učestalija kod adolescenata) u poređenju sa 2,4 % kod odraslih bolesnika, a bihevioralni poremećaji bili su prijavljeni kod 24,8 % pedijatrijskih bolesnika u poređenju sa 15,1 % odraslih bolesnika. Većina događaja bilo je blagog ili umjerenog intenziteta, nisu bili ozbiljni i nisu uzrokovali prekid primjene ispitivanog lijeka. Dodatna neželjeno dejstvo prijavljeno kod djece bila je psihomotorička hiperaktivnost (4,7 %).

Kod djece u dobi od jednog mjeseca do < 4 godine nije utvrđen specifičan obrazac štetnih događaja u poređenju sa starijim pedijatrijskim starosnim grupama. Nisu identifikovane značajne sigurnosne informacije koje ukazuju na povećanje incidencije određenog štetnog događaja u ovoj starosnoj grupi. Budući da su dostupni podaci kod djece mlađe od 2 godine ograničeni, brivaracetam nije indikovani u ovoj starosnoj grupi. Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni kod novorođenčadi.

Starije osobe

Od 130 starijih ispitanika uključenih u program razvoja brivaracetama faze 2/3 (44 bolesnika sa epilepsijom), njih 100 bilo je u dobi od 65 do 74 godine, a njih 30 u dobi od 75 do 84 godine. Čini se da je sigurnosni profil kod starijih bolesnika sličan onom primijećenom kod mlađih odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo sa predoziranje brivaracetamom kod ljudi je ograničeno. Kod zdravog ispitanika koji je uzeo jednokratnu dozu brivaracetama od 1400 mg prijavljene su somnolencija i vrtoglavica. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su sljedeći neželjeni efekti kod predoziranja brivaracetamom: mučnina, vrtoglavica, poremećaj ravnoteže, anksioznost, umor, razdražljivost, agresivnost, nesanica, depresija i suicidalne misli. Uopšteno, neželjeni efekti povezani sa predoziranje brivaracetamom odgovaraju ostalim poznatim neželjenim efektima.

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog protivlijeka za predoziranje brivaracetamom. Liječenje predoziranja treba uključivati opšte potporne mjere. Budući da se manje od 10% brivaracetama izluči putem urina, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pospešiti klirens brivaracetama (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiepileptici, ostali antiepileptici;
ATK oznaka: N03AX23

Mehanizam djelovanja

Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A, SV2A*), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na presinaptičkom nivou u neuronima i endokrinim ćelijama. Iako tačnu ulogu tog proteina tek treba razjasniti, pokazalo se da on modulira egzocitozu neuroprenosnika. Vjeruje se da je vezivanje za SV2A primarni mehanizam kojim brivaracetam ostvaruje svoje antikonvulzivno djelovanje.

Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost brivaracetama kao dodatne terapije za parcijalne napade utvrđena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana, multicentrična klinička ispitivanja sa primjenom fiksne doze, sprovedena kod ispitanika u dobi od 16 ili više godina. Dnevna doza brivaracetama u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 5 do 200 mg/dan. Sva su ispitivanja uključivala 8-nedeljno početno razdoblje, nakon kojega je uslijedilo 12-nedeljno razdoblje liječenja bez povećavanja doze. Ispitivani je lijek primalo 1558 bolesnika, od kojih je njih 1099 uzimalo brivaracetam. Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje zahtijevali su da bolesnici imaju nekontrolisane parcijalne napade uprkos liječenju jednim ili dva antiepileptika istovremeno. Bolesnici su morali imati najmanje 8 parcijalnih napada tokom početnog razdoblja. Primarne mjere ishoda u ispitivanjima faze 3 bile su postotno smanjenje učestalosti parcijalnih napada u odnosu na placebo i stopa bolesnika sa odgovorom od 50%, određenim na temelju smanjenja učestalosti parcijalnih napada za 50% u odnosu na početak ispitivanja.

Najčešći antiepileptici koje su bolesnici uzimali u trenutku uključivanja u ispitivanje bili su karbamazepin (40,6%), lamotrigin (25,2%), valproat (20,5%), okskarbazepin (16,0%), topiramat (13,5%), fenitoin (10,2%) i levetiracetam (9,8%). Medijan početne učestalosti napada u sva 3 ispitivanja iznosio je 9 napada u 28 dana. Srednja vrijednost trajanja epilepsije kod bolesnika iznosila je približno 23 godine.

Ishodi efikasnosti sažeto su prikazani u Tablici 2. Sveukupno se brivaracetam pokazao efikasnim kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih nastupa napada kod bolesnika u dobi od 16 ili više godina u dozama od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Tablica 2: Ključni ishodi efikasnosti sa obzirom na učestalost parcijalnih nastupa napada tokom 28 dana

Ispitivanje	Placebo	Brivaracetam *Statistički značajno (p-vrijednost)
50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Ispitivanje br. 1253(1)		
n=96	n=101	

Stopa bolesnika sa odgovorom od 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	22,0* (p=0,004)	~	~
Ispitivanje br. 1252(1)				
n = 100	n = 99		n = 100	
Stopa bolesnika sa odgovorom od 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0(2) (p=0,023)	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	9,2 (p=0,274)	20,5(2) (p=0,010)	~
Ispitivanje br. 1358				
n=259	n=252		n=249	
Stopa bolesnika sa odgovorom od 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

~ Doza na kojoj nije provedeno ispitivanje

* Statistički značajno

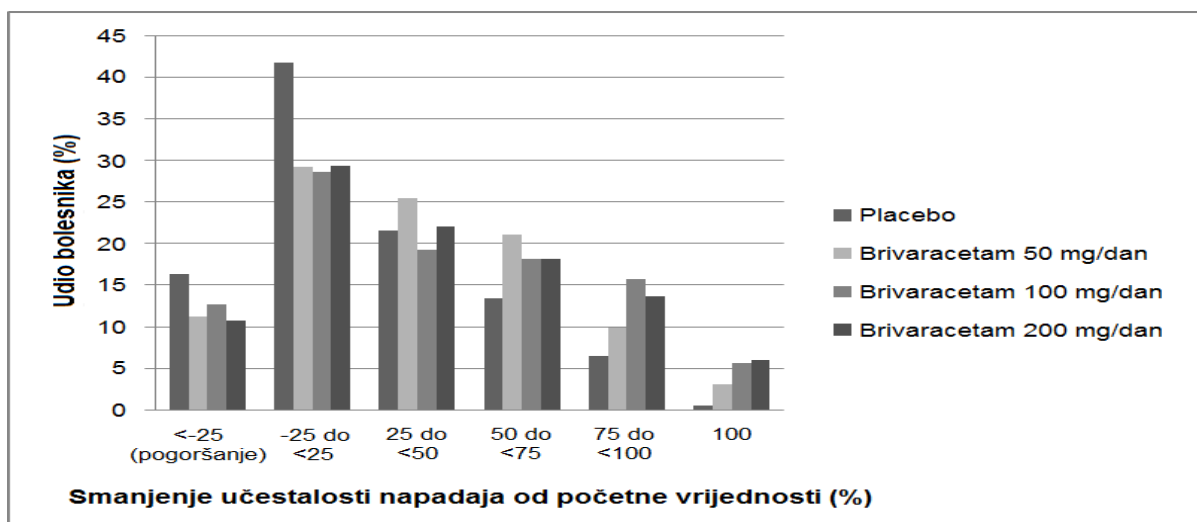
(1) Približno 20% bolesnika istovremeno se liječilo levetiracetamom

(2) Primarni ishod za ispitivanje br. 1252 nije postigao statističku značajnost prema sekvencijalnom testu. Doza od 100 mg/dan je bila nominalno značajna.

U kliničkim je ispitivanjima smanjenje učestalosti napada u odnosu na placebo bilo veće uz dozu od 100 mg/dan nego uz dozu od 50 mg/dan. Osim o dozi zavisnih povećanja incidencije somnolencije i umora, doze brivaracetama od 50 mg/dan i 100 mg/dan imale su sličan sigurnosni profil, uključujući neželjene efekte povezane sa SŽS-om i one kod dugoročne primjene.

Slika 1 prikazuje postotak bolesnika (osim onih istovremeno liječenih levetiracetamom) prema kategoriji smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja tokom 28 dana u odnosu na početnu vrijednost u sva 3 ispitivanja. Bolesnici sa povećanjem učestalosti parcijalnih napada za više od 25% prikazani su slijeva i označeni izrazom "pogoršanje". Bolesnici koji su ostvarili poboljšanje u vidu smanjenja početne učestalosti parcijalnih napada prikazani su u 4 kategorije posve zdesna. Postotak bolesnika u kojih se učestalost parcijalnih napada smanjila za najmanje 50% iznosio je 20,3% uz placebo, 34,2% uz dozu od 50 mg/dan, 39,5% uz dozu od 100 mg/dan i 37,8% uz dozu od 200 mg/dan.

Slika 1: Udio bolesnika prema kategoriji odgovora s obzirom na napade uz brivaracetam i placebo tokom 12 nedelja u sva tri dvostruko slijepa pivotalna klinička ispitivanja



U analizi objedinjenih podataka iz tri pivotalna klinička ispitivanja nisu primijećene razlike u efikasnosti (koja se određivala kao stopa bolesnika sa odgovorom od 50%) unutar raspona doza od 50 mg/dan do 200 mg/dan kada se brivaracetam kombinovao sa indukovanim ili neindukovanim antiepilepticima. U kliničkim je ispitivanjima 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) bolesnika liječenih dozom od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan bilo bez napada tokom 12-nedeljnog razdoblja liječenja, u poređenju sa 0,5% (2/418) bolesnika koji su primali placebo.

Poboljšanje medijana postotnog smanjenja učestalosti napada tokom 28 dana među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali napade tipa IC (sekundarno generalizirani toničko-klonički napadi) primijećeno je u (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) i 82,1% (n=75) bolesnika liječenih brivaracetamom u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan, u odnosu na 33,3% (n=115)) bolesnika koji su primali placebo.

Nije utvrđena efikasnost brivaracetama u monoterapiji. Ne preporučuje se primjena brivaracetama u monoterapiji.

Liječenje levetiracetamom

U dva randomizirana, placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze 3, levetiracetam se primjenjivao kao istovremeni antiepileptik kod približno 20% bolesnika. Iako je broj ispitanika ograničen, kod bolesnika koji su istovremeno uzimali levetiracetam nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo što može biti odraz naticanja za SV2A vezno mjesto. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću.

U trećem ispitivanju, unaprijed specificirana analiza dokazala je efikasnost u odnosu na placebo za 100 mg/dan i 200 mg/dan kod bolesnika koji su prethodno bili izloženi levetiracetamu. U tih bolesnika opažena je niža efikasnost u poređenju sa bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni levetiracetamom vjerovatno zbog većeg broja prethodno primijenjenih antiepileptika i veće početne učestalosti napada.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Tri pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja uključivala su 38 starijih bolesnika u dobi od 65 do 80 godina. Iako su podaci ograničeni, efikasnost je bila usporediva sa onom kod mlađih ispitanika.

Otvoreni nastavci ispitivanja

Iz svih je ispitivanja 81,7% bolesnika koji su dovršili učešće u randomiziranim ispitivanjima bilo uključeno u njihove dugoročne otvorene nastavke. Od trenutka uključivanja u randomizirana ispitivanja, 5,3% ispitanika izloženih brivaracetamu tokom 6 mjeseci (n=1500) bilo je bez napada, a isto je zabilježeno i kod 4,6% ispitanika izloženih lijeku tokom 12 mjeseci (n=1188) te 3,7% onih koji su mu bili izloženi tokom 24 mjeseci (n=847). Međutim, kako je visok udio ispitanika (26%) zbog nedostatka efikasnosti prekinuo sa otvorenim ispitivanjima, moguće je da se pojavila pristranost odabira zbog boljeg odgovora bolesnika koji su ostali u ispitivanju od onih koji su prerano prekinuli.

Među bolesnicima koji su praćeni u otvorenim nastavcima ispitivanja tokom razdoblja do 8 godina, sigurnosni profil bio je sličan onom primijećenom u kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Kod djece sa navršene 2 godine i starije, parcijalni nastup napada ima sličnu patofiziologiju onoj kod adolescenata i odraslih. Iskustvo sa lijekovima za liječenje epilepsije upućuje na zaključak da se rezultati ispitivanja efikasnosti obavljenih na odraslima mogu ekstrapolirati na djecu od navršene 2. godine života, pod uslovom da je utvrđeno prilagođavanje pedijatrijskih doza i da je sigurnost dokazana (vidjeti dio 5.2 i 4.8). Doze kod bolesnika od navršene 2. godine starosti definisane su prema prilagođavanju doze prema tjelesnoj težini koje su utvrđene u svrhu postizanja sličnih koncentracija u plazmi onima zabilježenima kod odraslih koji uzimaju djelotvorne doze (dio 5.2).

Dugoročno, nekontrolisano, otvoreno ispitivanje sigurnosti uključivalo je djecu (od mjesec dana života do < 16 godina) koja su nastavila liječenje nakon završenog ispitivanja FK (vidjeti dio 5.2), djecu koja su nastavila liječenje nakon završenog ispitivanja sigurnosti intravenske (i.v.) primjene i djecu koja su se direktno uključivala u ispitivanje sigurnosti. Djeca koja su se direktno uključila primala su početnu dozu brivaracetama od 1 mg/kg/dan i, zavisno o odgovoru i podnošljivosti, doza se povećavala do 5 mg/kg/dan udvostručavanjem doze u nedeljnim intervalima. Nijedno dijete nije primilo dozu iznad 200 mg/dan. Za djecu sa tjelesnom težinom od 50 kg ili više, početna doza brivaracetama bila je 50 mg/dan, a zavisno o odgovoru i podnošljivosti, doza se povećavala do najviše 200 mg/dan u nedeljnim koracima od 50 mg/dan.

Iz objedinjenih otvorenih ispitivanja sigurnosti i FK sa adjunktivnom terapijom, 186 djece sa parcijalnim nastupom napada (POS) u dobnom rasponu od mjesec dana života do < 16 godina primalo je brivaracetam, od kojih je 149 liječeno ≥ 3 mjeseca, 138 ≥ 6 mjeseci, 123 ≥ 12 mjeseci, 107 ≥ 24 mjeseca, a 90 ≥ 36 mjeseci.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja brivaracetama u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije sa parcijalnim nastupima napada (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Brivaracetam film tablete, oralni rastvor i rastvor za intravensku injekciju pokazuju isti AUC, dok je maksimalna plazmatska koncentracija nešto viša nakon intravenske primjene. Brivaracetam pokazuje linearnu farmakokinetiku nezavisnu o vremenu, uz malu intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost, a karakteriše je potpuna apsorpcija, vrlo nizak stepen vezanja za proteine, izlučivanje putem bubrega nakon opsežne biotransformacije te farmakološki neaktivni metaboliti.

Apsorpcija

Brivaracetam se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira, uz apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Medijan t_{max} za tablete uzete bez hrane iznosi 1 sat (t_{max} se kreće u rasponu od 0,25 do 3 sata).

Primjena uz obrok sa visokim udjelom masnoća usporila je brzinu apsorpcije (medijan t_{max} iznosio je 3 sata) i snizila maksimalnu plazmatsku koncentraciju brivaracetama (za 37%), dok je opseg apsorpcije ostao nepromijenjen.

Distribucija

Brivaracetam se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi ($\leq 20\%$). Volumen distribucije iznosi 0,5 l/kg, što je vrijednost približno jednaka ukupnoj količini vode u tijelu.

Zbog svoje lipofilnosti (log P), brivaracetam ima visoku prolaznost kroz ćelijsku membranu (permeabilnost).

Biotransformacija

Brivaracetam se prvenstveno metabolizuje hidrolizom amidne grupe, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina (približno 60% eliminacije), te sekundarno putem hidroksilacije na propilnom bočnom lancu (približno 30% eliminacije). Hidrolizi amidne grupe kojom nastaje metabolit u obliku karboksilne kiseline (34% doze u urinu) pridonose hepatična i ekstrahepatična amidaza. U hidroksilaciji brivaracetama *in vitro* posreduje prvenstveno CYP2C19. Oba metabolita dalje se

metabolišu i stvaraju zajedničku hidroksilnu kiselinu koja prvenstveno nastaje hidroksilacijom propilnog bočnog lanca na metabolitu karboksilne kiseline (pretežno djelovanjem enzima CYP2C9). *In vivo* je kod ljudskih ispitanika sa neutralnim mutacijama enzima CYP2C19 stvaranje hidroksi metabolita deseterostruko smanjeno, dok je koncentracija brivaracetama povećana za 22% odnosno 42% kod osoba sa jednim odnosno oba mutirana alela. Navedena tri metabolita nisu farmakološki aktivna.

Eliminacija

Brivaracetam se prvenstveno eliminira metabolizmom i izlučivanjem urinom. Više od 95% doze, uključujući metabolite, izlučuje se urinom unutar 72 sata nakon primjene. Manje od 1% doze izlučuje se fecesom, a manje od 10% brivaracetama izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom. Terminalni plazmatski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi približno 9 sati. Procjenjuje se da ukupan plazmatski klirens u bolesnika iznosi 3,6 l/h.

Linearnost

Farmakokinetika je proporcionalna dozi u rasponu od 10 do najmanje 600 mg.

Interakcije sa lijekovima

Brivaracetam se eliminiše kroz nekoliko različitih puteva, koji uključuju izlučivanje putem bubrega, hidrolizu koja nije posredovana CYP enzimima te oksidacije posredovane CYP enzimima. *In vitro*, brivaracetam nije supstrat ljudskog P-glikoproteina (P-gp) ni proteina rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance proteins*, MRP) 1 i 2, te vjerovatno ni prenosnog polipeptida organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

Testovi *in vitro* pokazali su da na dispoziciju brivaracetama ne bi trebali značajno uticati inhibitori CYP enzima (npr. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4).

In vitro, brivaracetam nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ili prenosnika P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1 u klinički značajnim koncentracijama. *In vitro*, brivaracetam nije indukovao CYP1A2.

Farmakokinetika u posebnim grupama bolesnika

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

U ispitivanju provedenom kod starijih ispitanika (u dobi od 65 do 79 godina; sa klirensom kreatinina od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) koji su primali 400 mg brivaracetama na dan podijeljeno u dvije doze, plazmatski poluvijek brivaracetama u dobnoj grupi od 65 do 75 godina iznosio je 7,9 sati, a u dobnoj grupi > 75 godina 9,3 sata. Plazmatski klirens brivaracetama u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan (0,76 ml/min/kg) onom kod mladih, zdravih ispitanika muškog pola (0,83 ml/min/kg) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanje provedeno kod ispitanika sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m² bez potrebe za dijalizom) pokazalo je da je plazmatski AUC brivaracetama bio umjereno povišen (+21%) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike, dok je AUC kiselog, hidroksi i hidroksikiselog metabolita bio povećan 3, 4 odnosno 21 puta. Bubrežni klirens tih neaktivnih metabolita bio je deseterostruko smanjen. Metabolit u obliku hidroksilne kiseline nije uzrokovao nikakve sigurnosne probleme u nekliničkim ispitivanjima. Brivaracetam se nije ispitivao kod bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičko ispitivanje kod ispitanika sa cirozom jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) pokazalo je slična povećanja izloženosti brivaracetamu nezavisno o težini bolesti (50%, 57% odnosno 59%) u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina

Procjenjuje se da plazmatska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže opada za 40% kroz raspon tjelesne težine od 46 kg do 115 kg. Međutim, to se ne smatra klinički značajnom razlikom.

Pol

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici brivaracetama sa obzirom na pol.

Rasa

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno kod bolesnika sa epilepsijom pokazalo je da rasa (bijela, azijska) nije značajno uticala na farmakokinetiku brivaracetama. Broj bolesnika drugog etničkog porijekla bio je ograničen.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Procjenjuje se da EC50 (plazmatska koncentracija brivaracetama kojom se ostvaruje 50% maksimalnog efekta) iznosi 0,57 mg/l. Ta je plazmatska koncentracija nešto viša od medijana izloženosti koji se postiže nakon primjene brivaracetama u dozama od 50 mg/dan. Daljnje smanjenje učestalosti napada postiže se povećanjem doze na 100 mg/dan, te dostiže plato pri dozi od 200 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju sa razdobljem procjene od 3 nedelje i nedeljnom fiksnom titracijom naviše u 3 koraka uz primjenu oralnog rastvora brivaracetama, procijenjeno je 99 ispitanika u dobi od jednog mjeseca do <16 godina. Brivaracetam je primjenjivan u dozama koje su se povećavale nedeljno, od približno 1 mg/kg/dan, 2 mg/kg/dan i 4 mg/kg/dan. Sve doze su prilagođavane prema tjelesnoj težini i nisu prekoračivale maksimum od 50 mg/dan, 100 mg/dan i 200 mg/dan. Na kraju razdoblja procjene, ispitanici su mogli biti podobni za uključivanje u dugoročno ispitivanje praćenja, u kojem su nastavili primati zadnju primijenjenu dozu (vidjeti dio 4.8). Plazmatske koncentracije su se pokazale proporcionalne dozi u svim dobnim grupama. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno je na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u 3-nedeljnom PK ispitivanju i u dugoročnom ispitivanju praćenja koje je u tijeku. U analizu su uključena 232 pedijatrijska bolesnika sa epilepsijom, u dobi od 2 mjeseca do 17 godina. Analiza je pokazala da doze od 5,0 (tjelesna težina od 10-20 kg) i 4,0 mg/kg/dan (tjelesna težina 20-50 kg) daju iste prosječne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kao i doza od 200 mg/dan u odraslih. Procijenjeni klirens plazme bio je 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h za djecu sa tjelesnom težinom od 10 kg, 20 kg, 30 kg, odnosno 50 kg. U poređenju sa tim, klirens plazme bio je procijenjen na 3,58 l/h kod odraslih bolesnika (70 kg tjelesne težine). Trenutno, nema dostupnih kliničkih podataka za novorođenčad.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Sigurnosna farmakološka ispitivanja pokazala su da su predominantni efekti bili povezani sa CNS (uglavnom prolazna depresija CNS-a i smanjena spontana lokomotorna aktivnost), primijećeni kod primjene doza višestruko većih (više od 50 puta) od farmakološki aktivne doze brivaracetama od 2 mg/kg. Brivaracetam nije uticao na funkciju učenja ni pamćenja.

Nalazi koji nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima, ali su opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na psima pri nivoima izloženosti sličnima onima koje se postižu uz klinički plazmatski AUC, bili su hepatotoksični efekti (prvenstveno porfirija). Međutim, toksikološki podaci prikupljeni o brivaracetamu i jednom strukturno srodnom spoju ukazuju na to da su se promjene na jetri pasa razvile mehanizmima koji nisu značajni za ljude. Štetne promjene na jetri nisu primijećene kod štakora ni majmuna nakon hronične primjene brivaracetama u dozama kojima se postiže izloženost 5 odnosno 42 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC. Kod majmuna su znakovi u CNS-u (prostracija, gubitak ravnoteže, nespretni pokreti) primijećeni kod primjene doze 64 puta veće od kliničke vrijednosti Cmax, ali su oni sa vremenom postajali manje primjetni.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakvu mutagenu ni klastogenu aktivnost. Ispitivanja kancerogenosti nisu ukazala na onkogeni potencijal kod štakora, a povećane incidencije hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa smatrale su se posljedicom negenotoksičnog mehanizma djelovanja povezanog sa indukcijom jetrenih enzima nalik onoj koju uzrokuje fenobarbiton, za koju se zna da je fenomen specifičan za glodavce.

Brivaracetam nije uticao na plodnost mužjaka ni ženki te nije pokazao teratogeni potencijal ni u štakora ni u kunića. U kunića je primijećena embriotoksičnost pri dozama brivaracetama koje su bile toksične za majku i kojima se postizala izloženost 8 puta veća od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze. kod štakora se pokazalo da brivaracetam prolazi kroz posteljicu i da se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama sličnima majčinim plazmatskim vrijednostima.

Brivaracetam nije pokazao potencijal izazivanja zavisnosti kod štakora.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Kod juvenilnih štakora, nivoa izloženosti brivaracetamu koje su 6 do 15 puta veće od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze indukovale su štetne efekte na razvoj (tj. smrtnost, kliničke znake, smanjenje tjelesne težine i smanjenje težine mozga). Nije bilo štetnih efekata na funkciju CNS-a, neuropatoloških promjena ni histopatoloških promjena na mozgu. Kod juvenilnih su pasa promjene indukovane brivaracetamom pri nivou izloženosti koja je 6 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC bile slične onima primijećenima kod odraslih životinja. Nije bilo štetnih efekata ni na jednu od standardnih mjera ishoda za razvoj i sazrijevanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Brivax 25 mg, film tableta

Pomoćne supstance:

Jezgro tablete: laktoza monohidrat, celuloza mikrokristalna (tip 102) (E460), hipromeloza 2910 (5 mPa·s) (E464), kroskarmeloza natrijum, silicijum-dioksid, koloidni, anhidrovani (E551), magnezijum stearat (E470b)

Film tablete: polivinil alkohol (E1203), kalcijum karbonat (E170), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), željezo oksid, crni (E172) i željezo oksid, žuti (E172).

Brivax 50 mg, film tableta

Pomoćne supstance:

Jezgro tablete: laktoza monohidrat, celuloza mikrokristalna (E460), hipromeloza 2910(5mPa·s)(E464), kroskarmeloza natrijum, silicijum-dioksid, koloidni, anhidrovani (E551), magnezijum stearat (E470b)

Film tablete: polivinil alkohol (E1203), kalcijum karbonat (E170), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), željezo oksid, žuti (E172).

Brivax 100 mg, film tableta

Pomoćne supstance:

Jezgro tablete: laktoza monohidrat, celuloza mikrokristalna (E460), hipromeloza 2910(5mPa·s)(E464), kroskarmeloza natrijum, silicijum-dioksid, koloidni, anhidrovani (E551), magnezijum stearat (E470b)

Film tablete: polivinil alkohol (E1203), kalcijum karbonat (E170), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), željezo oksid, žuti (E172) i željezo oksid, crni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Aluminium-OPA/Alu/PVC blister koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 8 blistera (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18, 61118, Bad Vilbel, Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

PharOS MT Ltd.
HF62X, Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia BBG3000, Malta

PharOS Pharmaceutical Oriented Services Ltd.
Lesvou Street End, Thesi Loggos Industrial Zone, Metamorfossi, 14452, Grčka

Centrafarm Services B.V.
Van de Reijtstraat 31 E, Breda, 4814NE, Holandija

Clonmel Healthcare Ltd
Waterford Road, Gurtnafleur, Clonmel,
Co. Tipperary, E91 D768, Irska

Stada M&D S.R.L.
Strada Trascaului Nr 10, 401135 Turda, Cluj County
Rumunija

Laboratori Fundació Dau
C/C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelona
Španija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2- 18, Dortelweil, Bad Vilbel, Hassia, 61118, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o., Banja Luka
Novakovići b.b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

BRIVAX, 25 mg/1 tableta, film tableta, 56 film tableta (8 Aluminium-OPA/Alu/PVC blistera sa 7 film tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-8128/24 važi od 15.01.2026. god.

BRIVAX, 50 mg/1 tableta, film tableta, 56 film tableta (8 Aluminium-OPA/Alu/PVC blistera sa 7 film tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-8129/24 važi od 15.01.2026. god.

BRIVAX, 100 mg/1 tableta, film tableta, 56 film tableta (8 Aluminium-OPA/Alu/PVC blistera sa 7 film tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-8130/24 važi od 15.01.2026. god.