CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brivaracetam Teva, 10 mg, tabletki powlekane
Brivaracetam Teva, 25 mg, tabletki powlekane
Brivaracetam Teva, 50 mg, tabletki powlekane
Brivaracetam Teva, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg brywaracetamu.
Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg brywaracetamu.
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg brywaracetamu.
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg brywaracetamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana 10 mg zawiera 40,32 mg laktozy.
Każda tabletka powlekana 25 mg zawiera 100,80 mg laktozy.
Każda tabletka powlekana 50 mg zawiera 201,60 mg laktozy.
Każda tabletka powlekana 100 mg zawiera 403,20 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Brivaracetam Teva 10 mg to białe do prawie białych, okrągłe, tabletki powlekane o średnicy 4,9 mm z wytłoczeniem „10” po jednej stronie i „TV” po drugiej stronie.

Brivaracetam Teva 25 mg to jasnoszare do szarych, owalne, tabletki powlekane o wymiarach 8,8 mm x 4,9 mm z wytłoczeniem „25” po jednej stronie i „TV” po drugiej stronie.

Brivaracetam Teva 50 mg to jasnożółte do żółtych, owalne, tabletki powlekane o wymiarach 11,6 mm x 6,5 mm z wytłoczeniem „50” po jednej stronie i „TV” po drugiej stronie.

Brivaracetam Teva 100 mg to jasnozielono-szare do zielono-szarych, owalne, tabletki powlekane o wymiarach 14,4 mm x 8 mm z wytłoczeniem „100” po jednej stronie i „TV” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Brivaracetam Teva jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z padaczką.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Brivaracetam Teva jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 10 mg, 25 mg, 50 mg i 100 mg.

Lekarz powinien wybrać najbardziej odpowiednią postać produktu i jego moc w zależności od masy ciała pacjenta i zaleconej dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecane dawkowanie u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. Dawkę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych, co około 12 godzin.

Zalecana dawka początkowa	**Zalecana dawka podtrzymująca**	**Zakres dawki terapeutycznej***
Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli		
50 mg/dobę (albo 100 mg/dobę)**	100 mg/dobę	50 - 200 mg/dobę
Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do mniejszej niż 50 kg		
1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 2 mg/kg mc./dobę)**	2 mg/kg mc./dobę	1–4 mg/kg mc./dobę
Dzieci o masie ciała od 10 kg do mniejszej niż 20 kg		
1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 2,5 mg/kg mc./dobę)**	2,5 mg/kg mc./dobę	1–5 mg/kg mc./dobę

* W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w tym zakresie dawek terapeutycznych.
** W zależności od oceny lekarza co do konieczności kontroli napadów.

Dorośli
Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę, w zależności od oceny lekarza odnośnie wymaganego zmniejszenia napadów w porównaniu do możliwych działań niepożądanych. W zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można dostosować w zakresie dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej
Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawki 100 mg/dobę w zależności od oceny lekarza co do konieczności kontroli napadów padaczkowych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 100 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do mniejszej niż 50 kg
Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawek wynoszących maksymalnie 2 mg/kg mc./dobę w zależności od oceny lekarza co do konieczności kontroli napadów padaczkowych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2 mg/kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie skutecznych dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę.

Dzieci o masie ciała od 10 kg do mniejszej niż 20 kg
Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawek wynoszących maksymalnie 2,5 mg/kg mc./dobę w oparciu o ocenę lekarza dotyczącą konieczności kontroli napadów. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2,5 mg/

kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę można dostosować w zakresie dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 5 mg/kg mc./dobę.

Pominięcie dawki
W razie pominięcia jednej lub większej liczby dawek, zaleca się przyjęcie pojedynczej dawki, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni, oraz przyjęcie kolejnej dawki o zwykłej porze rano lub wieczorem. Może to pozwolić uniknąć spadku stężenia brywaracetamu w osoczu poniżej poziomu skuteczności i zapobiec wystąpieniu napadu padaczkowego.

Przerwanie stosowania
W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu, pacjentom w wieku od 16 lat zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o 50 mg/dobę co tydzień.
W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu, pacjentom w wieku poniżej 16 lat zaleca się zmniejszanie dawki o maksymalnie połowę co tydzień, aż do osiągnięcia dawki 1 mg/kg mc./dobę (w przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg) lub 50 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej).
Po jednym tygodniu leczenia dawką 50 mg/dobę, w ostatnim tygodniu terapii zaleca się zastosowanie dawki 20 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku ≥65 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania brywaracetamu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych dializie.
Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych, nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
U dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby ekspozycja na brywaracetam była podwyższona.
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, we wszystkich stadiach tych zaburzeń, zaleca się stosowanie następujących dostosowanych dawek, podawanych w dwóch dawkach podzielonych mniej więcej co 12 godzin (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Wiek i masa ciała	**Zalecana dawka początkowa**	**Zalecana maksymalna dawka dobowa**
Młodzież i dzieci o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli	50 mg/dobę	150 mg/dobę
Młodzież i dzieci o masie ciała od 20 kg do mniejszej niż 50 kg	1 mg/kg mc./dobę	3 mg/kg mc./dobę
Dzieci o masie ciała od 10 kg do mniejszej niż 20 kg	1 mg/kg mc./dobę	4 mg/kg mc./dobę

Dzieci w wieku poniżej 2 lat
Dotychczas nie ustalono skuteczności stosowania brywaracetamu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
Brivaracetam Teva, tabletki powlekane należy przyjmować doustnie i połykać w całości, popijając płynem. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirolidonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych w różnych wskazaniach produktami przeciwpadaczkowymi (ang. *anti-epileptic drugs,* AED), w tym brywaracetamem, opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała także niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania brywaracetamu.
Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów występowania myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (oraz opiekunom pacjentów) zasięgnięcie porady lekarskiej w przypadku wystąpienia jakichkolwiek oznak myśli lub zachowań samobójczych (patrz także punkt 4.8, dane dotyczące dzieci i młodzieży).

Zaburzenia czynności wątroby
Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania brywaracetamu u pacjentów, u których stwierdzono zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs)
W związku z leczeniem brywaracetamem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych działań, a potem prowadzić ścisłą obserwację pod kątem reakcji skórnych. Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić brywaracetam i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Substancje pomocnicze

Nietolerancja laktozy
Brivaracetam Teva, tabletki powlekane zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu
Brivaracetam Teva zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Formalne badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z lewetyracetamem
W badaniach klinicznych, choć ich liczba była ograniczona, u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewetyracetam nie zaobserwowano korzyści wynikających ze stosowania brywaracetamu w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano dodatkowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub tolerancji leczenia (patrz punkt 5.1).

Interakcje z alkoholem
W badaniu dotyczącym interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych nie wykazano u zdrowych ochotników interakcji farmakokinetycznych pomiędzy brywaracetamem w pojedynczej dawce wynoszącej 200 mg a etanolem podanym w ciągłym wlewie w dawce 0,6 g/l. Brywaracetam zwiększył jednak około dwukrotnie wpływ alkoholu na funkcje psychoruchowe, skupienie uwagi i pamięć. Nie zaleca się spożywania alkoholu w trakcie leczenia produktem Brivaracetam Teva.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę brywaracetamu
Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że brywaracetam charakteryzuje się niskim potencjałem interakcji. Główny szlak rozkładu brywaracetamu polega na hydrolizie niezależnej od CYP.
Drugi szlak rozkładu związany jest z hydroksylacją, w której pośredniczy CYP2C19 (patrz punkt 5.2). Stężenia brywaracetamu w osoczu mogą się zwiększać, gdy produkt podawany jest jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP2C19 (np. flukonazolem, fluwoksaminą), jednak ryzyko klinicznie istotnych interakcji, w których pośredniczy CYP2C19, uznaje się za niskie. Dostępne są ograniczone dane kliniczne wskazujące, że jednoczesne podawanie kannabidiolu może zwiększać stężenie brywaracetamu w osoczu, prawdopodobnie poprzez inhibicję CYP2C19, ale znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne.

Ryfampicyna
U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie z silnym induktorem enzymów, ryfampicyną (600 mg/dobę przez 5 dni), zmniejszyło obszar pola powierzchni pod krzywą (AUC) brywaracetamu o 45%. Należy rozważyć dostosowanie dawki produktu Brivaracetam Teva u pacjentów rozpoczynających lub kończących leczenie ryfampicyną.

Leki przeciwpadaczkowe będące silnymi induktorami enzymów
Stężenia brywaracetamu w osoczu zmniejszają się podczas jego stosowania jednocześnie z lekami przeciwpadaczkowymi (AED), które są silnymi induktorami enzymów (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), jednak nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz Tabela 1).

Inne induktory enzymów
Przewiduje się, że inne silne induktory enzymów, takie jak ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać ogólną ekspozycję na brywaracetam. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia z zastosowaniem ziela dziurawca.

Wpływ brywaracetamu na inne produkty lecznicze
Brywaracetam w dawkach od 50 lub 150 mg/dobę nie wpływał na AUC midazolamu (metabolizowanego przez CYP3A4). Uważa się, że ryzyko istotnych klinicznie interakcji z CYP3A4 jest małe.

Badania *in vitro* wykazały, że brywaracetam w niewielkim stopniu wpływa hamująco na izoformy CYP450 (lub wcale ich nie hamuje) oprócz CYP2C19. Brywaracetam może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19 (np.: lanzoprazolu, omeprazolu, diazepamu). W badaniach *in vitro* brywaracetam nie indukował CYP1A1/2, ale powodował indukcję CYP3A4 i CYP2B6. W warunkach *in vivo* nie zaobserwowano indukcji CYP3A4 (patrz „midazolam" powyżej). Indukcji CYP2B6 nie badano w warunkach *in vivo,* a brywaracetam może zmniejszać stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2B6 (np.: efawirenzu).

Badania interakcji *in vitro* prowadzone w celu ustalenia potencjalnego hamującego wpływu na białka transportowe, nie wykazały efektów istotnych klinicznie, oprócz wpływu na OAT3. W warunkach *in vitro* brywaracetam hamował OAT3, przy stężeniu inhibitorowym (IC50) 42-krotnie większym niż C_{max} w największej dawce klinicznej. Brywaracetam w dawce 200 mg/dobę może zwiększyć stężenie w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OAT3.

Leki przeciwpadaczkowe

Potencjalne interakcje pomiędzy brywaracetamem (50 mg/dobę do 200 mg/dobę) i innymi lekami przeciwpadaczkowymi badano w zbiorczej analizie stężeń leku w osoczu z wszystkich badań klinicznych fazy 2-3, w analizie farmakokinetyki w populacji badań fazy 2-3 z kontrolą placebo oraz w dedykowanych badaniach dotyczących interakcji pomiędzy lekami (dla następujących leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina, lamotrygina, fenytoina i topiramat). Wpływ interakcji na stężenie w osoczu zestawiono w tabeli 1 (zwiększenie oznaczono symbolem „↑", a zmniejszenie symbolem „↓", stężenie w osoczu odpowiadające polu pod krzywą w funkcji czasu oznaczono symbolem „AUC", a maksymalne obserwowane stężenie symbolem „C_{max}").

Tabela 1: Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy brywaracetamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Lek przeciwpadaczkowy podawany jednocześnie	**Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie brywaracetamu w osoczu**	**Wpływ brywaracetamu na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu**
Karbamazepina	AUC 29% ↓ C_{max} 13% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Karbamazepina - brak Epoksyd karbamazepiny ↑ (patrz niżej). Brak konieczności modyfikacji dawki.
Klobazam	Brak dostępnych danych	Brak
Klonazepam	Brak dostępnych danych	Brak
Lakozamid	Brak dostępnych danych	Brak
Lamotrygina	Brak	Brak
Lewetyracetam	Brak	Brak
Okskarbazepina	Brak	Brak (pochodna monohydroksylowa, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak
Fenytoina	AUC 21% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki.	Brak [a] AUC 20% ↑ [a] C_{max} 20% ↑
Pregabalina	Brak dostępnych danych	Brak
Topiramat	Brak	Brak

Kwas walproinowy	Brak	Brak
Zonisamid	Brak dostępnych danych	Brak

[a] na podstawie badania, w którym podawano większe niż lecznicze dawki brywaracetamu, wynoszące 400 mg /dobę

Karbamazepina
Brywaracetam jest umiarkowanym, odwracalnym inhibitorem hydrolazy epoksydowej, powodującym zwiększenie stężenia epoksydu karbamazepiny, aktywnego metabolitu karbamazepiny. W kontrolowanych badaniach klinicznych stężenie epoksydu karbamazepiny w osoczu wzrastało o średnio 37%, 62% i 98% z niewielką zmiennością dla dawek brywaracetamu wynoszących, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę. Nie zaobserwowano ryzyka związanego z bezpieczeństwem stosowania. Nie stwierdzono efektu addycyjnego brywaracetamu i walproinianu na AUC epoksydu karbamazepiny.

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie brywaracetamu (100 mg/dobę) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnej z tych substancji. W przypadku podawania brywaracetamu w dawce 400 mg/dobę (dwukrotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg), zaobserwowano zmniejszenie AUC estrogenu i progestagenu o, odpowiednio, 27% i 23%, bez wpływu na hamowanie owulacji. Zasadniczo nie zaobserwowano zmian stężenia w osoczu w czasie w przypadku markerów endogennych – estradiolu, progesteronu, hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy omówić planowanie rodziny i antykoncepcję (patrz: Ciąża) z kobietami w wieku rozrodczym przyjmującymi produkt leczniczy Brivaracetam Teva.
Jeśli kobieta zdecyduje się zajść w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć stosowanie produktu leczniczego Brivaracetam Teva.

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi
W przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych wykazano, że u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż w ogólnej populacji (około 3%). Obserwowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej; jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu leczenie i (lub) choroba podstawowa są odpowiedzialne za wystąpienie wad. Przerwanie skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

Ryzyko związane z brywaracetamem
Dane dotyczące stosowania brywaracetamu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Brak danych dotyczących przenikania brywaracetamu przez łożysko u ludzi, ale wykazano, że brywaracetam łatwo przenika przez łożysko u szczurów (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W badaniach na zwierzętach nie wykryto działania teratogennego brywaracetamu (patrz punkt 5.3).

Brywaracetam stosowano w badaniach klinicznych w leczeniu wspomagającym. Po zastosowaniu z karbamazepiną wywoływał związane z dawką zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu, epoksydu karbamazepiny (patrz punkt 4.5). Brak wystarczających danych pozwalających ustalić kliniczne znaczenie tego efektu w okresie ciąży.

Ze względów ostrożności produktu Brivaracetam Teva nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to klinicznie konieczne (tj. korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Brywaracetam przenika do mleka ludzkiego. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Brivaracetam Teva, uwzględniając korzyści związane z leczeniem dla matki. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Brivaracetam Teva i karbamazepiny, ilość epoksydu karbamazepiny, który przenika do mleka ludzkiego może ulec zwiększeniu. Brak wystarczających danych, aby ocenić znaczenie kliniczne tego efektu.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu brywaracetamu na płodność u ludzi. Nie zaobserwowano wpływu brywaracetamu na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brywaracetam ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ze względu na możliwe zróżnicowanie osobniczej wrażliwości niektórzy pacjenci mogą doświadczać senności, zawrotów głowy i innych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pacjentom należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania innych, potencjalnie niebezpiecznych maszyn, dopóki nie przekonają się, jaki wpływ brywaracetam wywiera na ich zdolność wykonywania takich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10%) w przypadku leczenia brywaracetamem były: senność (14,3%) i zawroty głowy (11,0%). Ich nasilenie było zwykle łagodne do umiarkowanego. Senność i zmęczenie zgłaszano częściej podczas zwiększania dawki.

Odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosił 3,5%, 3,4% i 4,0% u pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej brywaracetam w dawce, odpowiednio: 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę oraz 1,7% u pacjentów przyjmujących placebo. Działaniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do odstawienia brywaracetamu były zawroty głowy (0,8%) i drgawki (0,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej, działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie analizy bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w trzech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów w wieku ≥16 lat oraz zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.
Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) oraz nieznana (częstość nie może być określona na

podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość typu I
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
	Niezbyt często	Myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, agresja, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (ang. *dizziness*), senność
	Często	Drgawki, zawroty głowy (ang. *vertigo*)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona[(1)]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie

[(1)] Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenię zgłaszano u 0,5% (6/1099) pacjentów przyjmujących brywaracetam oraz 0% (0/459) pacjentów przyjmujących placebo. U czterech z tych osób, liczba neutrofili odnotowana przed przystąpieniem do leczenia była obniżona. Dodatkowe zmniejszenie liczby neutrofili wystąpiło u tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia brywaracetamem. Żaden z 6 przypadków neutropenii nie był ciężki, nie wymagał specyficznego leczenia ani nie doprowadził do przerwania stosowania brywaracetamu i nie wiązał się z występowaniem infekcji.

Myśli samobójcze zgłoszono u 0,3% (3/1099) pacjentów przyjmujących brywaracetam i 0,7% (3/459) pacjentów przyjmujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania brywaracetamu u pacjentów z padaczką nie odnotowano przypadków samobójstwa ani prób samobójczych, jednakże donoszono o nich w otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych dotyczących brywaracetamu, u niewielkiej liczby pacjentów (9/3022), zgłaszano występowanie reakcji przypominających nadwrażliwość natychmiastową (typu I).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u osób dorosłych. W prowadzonych metodą otwartej próby, niekontrolowanych, długoterminowych badaniach myśli samobójcze obserwowano u 4,7% dzieci i młodzieży ocenianych w wieku od 6 lat (częściej u młodzieży) w porównaniu z 2,4% zgłoszeń od pacjentów dorosłych, natomiast zaburzenia dotyczące zachowania zgłaszano u 24,8% dzieci i młodzieży w porównaniu z 15,1% u pacjentów dorosłych. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, charakter inny niż poważny i ich wystąpienie nie prowadziło do przerwania stosowania badanego leku. Dodatkowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci była nadmierna aktywność psychoruchowa (4,7%).

Nie ujawniono szczególnego wzorca zdarzeń niepożądanych (ZN) u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do <4 lat w porównaniu z dziećmi ze starszych grup wiekowych. Nie zidentyfikowano istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, wskazujących na zwiększoną częstość występowania określonego ZN w tej grupie wiekowej. Stosowanie brywaracetamu u dzieci poniżej 2 lat nie jest wskazane, ze względu na fakt, że dostępne dane są ograniczone. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące noworodków.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 130 uczestników (44 z padaczką) w podeszłym wieku biorących udział w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 brywaracetamu, 100 pacjentów było w wieku 65–74 lata, a 30 w wieku 75–84 lata. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku wydaje się podobny do obserwowanego u młodszych pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania brywaracetamu u ludzi jest ograniczone. Senność i zawroty głowy zgłoszono w przypadku zdrowego pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1400 mg brywaracetamu.
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu: nudności, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego), zaburzenia równowagi, lęk, zmęczenie, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja i myśli samobójcze. Na ogół działania niepożądane związane z przedawkowaniem brywaracetamu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak swoistego antidotum w razie przedawkowania brywaracetamu. Leczenie przedawkowania powinno uwzględniać ogólne środki wspomagające. Ponieważ mniej niż 10% brywaracetamu wydalane jest z moczem, uważa się, że hemodializa nie zwiększy istotnie klirensu brywaracetamu (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX23

Mechanizm działania

Brywaracetam charakteryzuje się wysokim i wybiórczym powinowactwem do białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), glikoproteiny przezbłonowej występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Chociaż dokładna rola tego białka pozostaje niewyjaśniona, wykazano, że moduluje ono egzocytozę neuroprzekaźników. Uważa się, że wiązanie z białkiem SV2A stanowi główny mechanizm przeciwpadaczkowego działania brywaracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność brywaracetamu w leczeniu wspomagającym w napadach padaczkowych częściowych (POS, *partial-onset seizures*) potwierdzono w 3 wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, z zastosowaniem stałej dawki, w których udział wzięli pacjenci w wieku powyżej 16 lat. Dawka dobowa brywaracetamu wynosiła w tych badaniach od 5 do 200 mg/dobę. We wszystkich badaniach zastosowano 8-tygodniowy okres początkowy oraz 12-tygodniowy okres leczenia bez zwiększania dawki. Z 1558 pacjentów otrzymujących badany lek, 1099 podawano brywaracetam. Kryteria włączenia do badania wymagały wystąpienia u pacjentów niekontrolowanych napadów padaczkowych częściowych, pomimo leczenia za pomocą 1 lub 2 jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. U pacjentów musiało wystąpić w okresie początkowym co najmniej 8 napadów padaczkowych częściowych. Głównymi punktami końcowymi w badaniach fazy 3 było procentowe zmniejszenie częstości POS w porównaniu do grupy placebo oraz 50% odsetek odpowiedzi z 50% redukcją częstości POS, w porównaniu do wartości wyjściowych.
Lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi najczęściej w momencie włączenia do badania były: karbamazepina (40,6%), lamotrygina (25,2%), walproinian (20,5%), okskarbazepina (16,0%), topiramat (13,5%), fenytoina (10,2%) i lewetyracetam (9,8%). Mediana początkowej częstości występowania napadów w tych 3 badaniach wynosiła 9 napadów w ciągu 28 dni. Średni czas trwania padaczki u pacjentów wynosił 23 lata.
Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 2. Ogólnie brywaracetam był skuteczny w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych częściowych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat, po zastosowaniu dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.

Tabela 2: Główne wyniki dotyczące skuteczności dla częstości występowania napadów padaczkowych częściowych w ciągu 28 dni

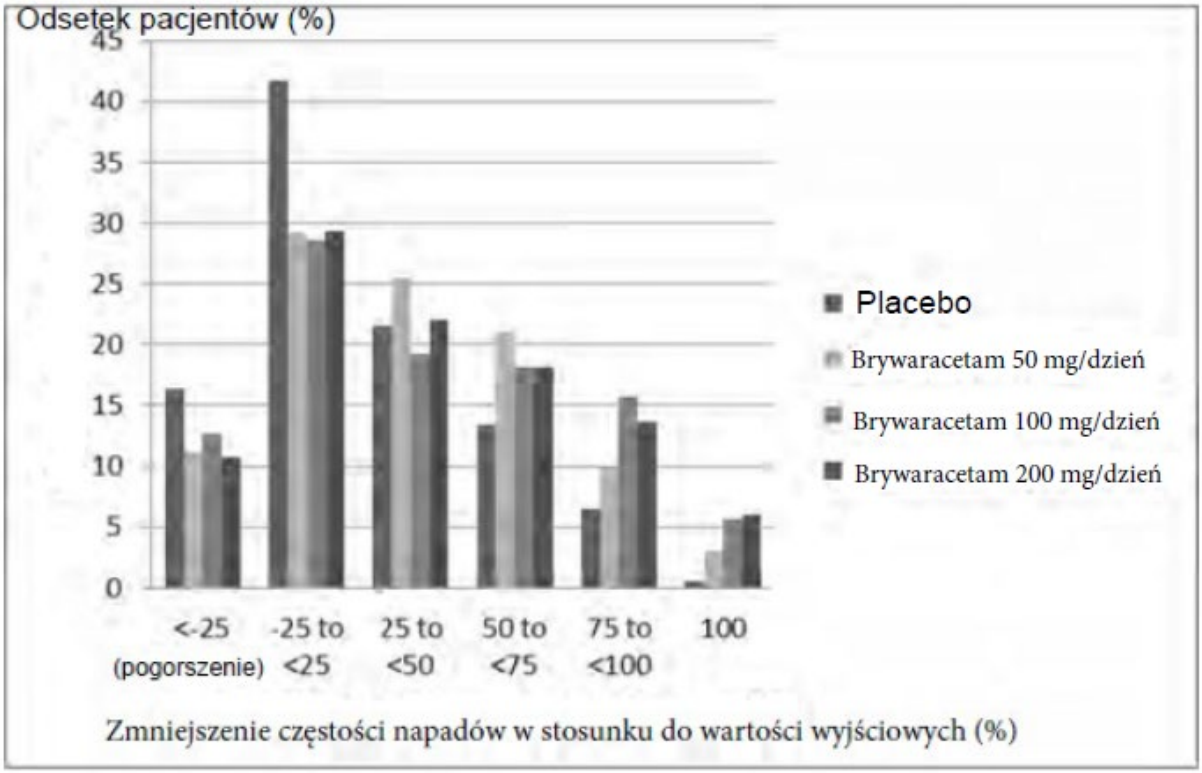
Badanie	**Placebo**	**Brywaracetam** * istotność statystyczna **(wartość p)**		
		50 mg/dobę	**100 mg/dobę**	**200 mg/dobę**
Badanie N01253(1)				
	n= 96	n= 101		
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	16,7	32,7* (p=0.008)	~	~
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	22,0* (p=0.004)	~	~
Badanie N01252(1)				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	20,0	27,3 (p=0.372)	36,0(2) (p=0.023)	~
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	9,2 (p=0.274)	20,5(2) (p=0.010)	~
Badanie N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – redukcja napadów o 50%	21,6	~	38,9* (p<0.001)	37,8* (p<0.001)
Procentowe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu do grupy placebo (%)	nd.	~	22,8* (p<0.001)	23,2* (p<0.001)

n = przydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku
~ Dawka nie była badana
* Istotność statystyczna
(1) Około 20% pacjentów stosowało jednocześnie lewetyracetam.
(2) Główny wynik w przypadku badania N01252 nie osiągnął istotności statystycznej na podstawie procedury testowania sekwencyjnego. Dawka 100 mg/dobę była teoretycznie istotna.

W badaniach klinicznych zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, w porównaniu do placebo, było większe po zastosowaniu dawki 100 mg/dobę niż po zastosowaniu dawki 50 mg/dobę. Z wyjątkiem zależnego od dawki zwiększenia częstości występowania senności i zmęczenia, brywaracetam w dawce 50 mg/dobę i 100 mg/dobę charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa, w tym pod względem działań niepożądanych związanych z OUN oraz w przypadku stosowania długoterminowego.

Wykres 1 przedstawia odsetek pacjentów (z wyłączeniem pacjentów stosujących jednocześnie lewetyracetam) według kategorii: zmniejszenie częstości napadów częściowych w ciągu 28 dni w porównaniu do wartości wyjściowych we wszystkich 3 badaniach. Pacjentów, u których wystąpiło ponad 25% zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych częściowych, przedstawiono w grupie kolumn po lewej stronie jako „pogorszenie". Pacjentów, u których wystąpiła poprawa pod względem procentowej redukcji częstości występowania napadów padaczkowych częściowych, przedstawiono w 4 skrajnych grupach kolumn po prawej stronie. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych, wyniosły 20,3%, 34,2%, 39,5%, i 37,8% dla, odpowiednio, placebo, dawki 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę.

Wykres 1: Odsetek pacjentów według kategorii: zmiana częstości napadów padaczkowych po zastosowaniu brywaracetamu i placebo (ponad 12 tygodni), we wszystkich trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby



W zbiorczej analizie danych z trzech kluczowych badań klinicznych nie zaobserwowano różnic dotyczących skuteczności (mierzonej jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła 50% reakcja na leczenie) w zakresie dawki od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę, po skojarzeniu brywaracetamu z indukującymi i nieindukującymi lekami przeciwpadaczkowymi. W badaniach klinicznych napady padaczkowe nie wystąpiły w 12-tygodniowym okresie leczenia u 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) pacjentów przyjmujących brywaracetam w dawce, odpowiednio, 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę w porównaniu do 0,5% (2/418) pacjentów przyjmujących placebo.

Poprawę w zakresie mediany procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni zaobserwowano u pacjentów z napadami typu IC (napady toniczno-kloniczne wtórnie uogólnione) w punkcie wyjściowym badania leczonych brywaracetamem [wynosiła: 66,6% (n = 62), 61,2% (n = 100) i 82,1% (n = 75) dla pacjentów przyjmujących brywaracetam odpowiednio w dawce 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę, w porównaniu do placebo 33,3% (n = 115)].

Nie ustalono skuteczności brywaracetamu w monoterapii. Nie zaleca się stosowania brywaracetamu w monoterapii.

Leczenie z lewetyracetamem

W dwóch badaniach klinicznych 3 fazy, z randomizacją i kontrolą z użyciem placebo, 20% pacjentów podawano lewetyracetam, jako lek przeciwpadaczkowy stosowany jednocześnie z brywaracetamem. Chociaż liczba pacjentów była ograniczona, nie zaobserwowano, by brywaracetam był bardziej skuteczny niż placebo u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewetyracetam, co może wiązać się z współzawodnictwem w miejscu wiązania SV2A. Nie odnotowano innych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji.

W trzecim badaniu, wstępnie przygotowana analiza, wykazała przewagę brywaracetamu w dawkach 100 mg/dobę i 200 mg/dobę nad placebo, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na lewetyracetam. Mniejsza skuteczność obserwowana u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami, którzy nie stosowali wcześniej lewetyracetamu, była prawdopodobnie związana z większa liczbą stosowanych wcześniej leków przeciwpadaczkowych i większą częstością występowania napadów padaczkowych w punkcie wyjściowym.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)
W trzech kluczowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo, wzięło udział 38 pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat). Chociaż dane są ograniczone, skuteczność była porównywalna do obserwowanej u młodszych uczestników badań.

Otwarte badania rozszerzone
We wszystkich badaniach 81,7% pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach z randomizacją, zostało włączonych do długoterminowych, otwartych badań rozszerzonych. Od momentu włączenia do badania z randomizacją napady padaczkowe nie wystąpiły u 5,3% pacjentów poddanych ekspozycji na brywaracetam przez 6 miesięcy (n = 1500) w porównaniu do 4,6% i 3,7% uczestników poddanych ekspozycji przez, odpowiednio, 12 miesięcy (n = 1188) i 24 miesiące (n = 847). Ponieważ duży odsetek pacjentów (26%) przerwał badanie otwarte w związku z brakiem skuteczności, mógł nastąpić błąd w trakcie doboru próby badanej, gdyż pacjenci, którzy kontynuowali badanie odpowiedzieli lepiej na leczenie niż ci, którzy ukończyli badanie przedwcześnie.
U pacjentów obserwowanych w otwartych badaniach rozszerzonych przez okres do 8 lat, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkotrwałych badaniach z kontrolą placebo.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat i starszych napady padaczkowe częściowe mają podobną patofizjologię, jak obserwowane u młodzieży i dorosłych. Doświadczenia w stosowaniu leków przeciwpadaczkowych wskazują, że wyniki badań oceny skuteczności z udziałem osób dorosłych można przenieść na dzieci w wieku co najmniej 2 lat pod warunkiem określenia dostosowanej dawki do podawania dzieciom oraz potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 5.2 i 4.8). Dawki dla dzieci w wieku od 2 lat określono poprzez dostosowanie na podstawie masy ciała i ustalono je tak, aby uzyskać stężenie leku w osoczu podobne do obserwowanego u osób dorosłych przyjmujących skuteczne dawki (punkt 5.2).

Do długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania bez grupy kontrolnej dotyczącego oceny bezpieczeństwa stosowania włączono dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 16 lat), które kontynuowały leczenie po zakończeniu badania farmakokinetycznego (patrz punkt 5.2), dzieci, które kontynuowały leczenie po zakończeniu badania dotyczącego bezpieczeństwa dożylnego podania leku (*iv*.) oraz dzieci włączone bezpośrednio do badania dotyczącego oceny bezpieczeństwa. U dzieci włączonych bezpośrednio do badania leczenie brywaracetamem rozpoczynano od dawki początkowej 1 mg/kg mc./dobę, którą w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, zwiększano do 5 mg/kg mc./dobę przez podwajanie dawki w odstępach tygodniowych. Żadne dziecko nie otrzymało dawki większej niż 200 mg/dobę. W przypadku dzieci o masie ciała 50 kg lub większej

leczenie brywaracetamem rozpoczynano od dawki początkowej 50 mg/dobę, którą w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji zwiększano do 200 mg/dobę poprzez dodawanie 50 mg/dobę co tydzień.

Łącznie w ramach otwartych badań dotyczących oceny bezpieczeństwa i farmakokinetyki brywaracetam w terapii wspomagającej podano 186 dzieciom z napadami częściowymi w wieku od 1 miesiąca do <16 lat, z których 149 przyjmowało lek przez co najmniej 3 miesiące, 138 – co najmniej 6 miesięcy, 123 – co najmniej 12 miesięcy, 107 – co najmniej 24 miesiące, a 90 – co najmniej 36 miesięcy.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego zawierającego brywaracetam w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z padaczką z napadami padaczkowymi częściowymi (aby uzyskać informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brywaracetam wykazuje liniową i niezależną od czasu farmakokinetykę z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą, cechuje go całkowite wchłanianie, bardzo niski stopień wiązania z białkami, wydzielanie z moczem po znacznej biotransformacji, a jego metabolity są nieaktywne farmakologicznie.

Wchłanianie

Brywaracetam jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, a jego bezwzględna biodostępność wynosi około 100%. Mediana wartości t_{max} w przypadku tabletek przyjmowanych bez pokarmu wynosi 1 godzinę (zakres t_{max} od 0,25 do 3 h).
Podanie z posiłkiem bogatym w tłuszcze spowalniało tempo wchłaniania (mediana wartości t_{max} 3 h) i zmniejszało maksymalne stężenie brywaracetamu w osoczu (37% niższe), podczas gdy stopień wchłaniania pozostał niezmieniony.

Dystrybucja

Brywaracetam słabo (≤20%) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg, jest to wartość zbliżona do objętości dystrybucji całkowitej wody w organizmie.
Ze względu na swe lipofilne właściwości (Log P) brywaracetam łatwo przenika przez błony komórkowe.

Metabolizm

Brywaracetam jest metabolizowany przede wszystkim w drodze hydrolizy części amidowej do postaci odpowiadającej kwasowi karboksylowemu (około 60% eliminacji) oraz w drodze hydroksylacji bocznego łańcucha propylowego (około 30% eliminacji). Hydroliza części amidowej, w wyniku której powstaje metabolit kwasu karboksylowego (34% dawki w moczu), zachodzi przy udziale amidazy wątrobowej i pozawątrobowej. W warunkach *in vitro* w hydroksylacji brywaracetamu uczestniczy głównie CYP2C19. Oba metabolity są metabolizowane dalej, tworząc powszechnie występujący kwas hydroksylowy powstały głównie poprzez hydroksylację bocznego łańcucha propylowego kwasu karboksylowego (głównie przy udziale CYP2C9). *In vivo* u ludzi, u których występują nieaktywne mutacje CYP2C19, wytwarzanie hydroksymetabolitu jest 10-krotnie zmniejszone, a stężenie samego brywaracetamu wzrasta o około 22% lub 42% u osób z jednym lub dwoma zmutowanymi allelami. Te trzy metabolity nie są aktywne farmakologicznie.

Eliminacja

Brywaracetam jest wydalany głównie po przemianach metabolicznych oraz z moczem. Ponad 95% dawki, w tym metabolity, wydalane jest z moczem w ciągu 72 godzin po przyjęciu. Mniej niż 1% dawki wydalany jest z kałem, a mniej niż 10% dawki brywaracetamu wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 9 godzin. Całkowity klirens osoczowy u pacjentów oszacowano na 3,6 l/h.

Liniowość

Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki w zakresie od 10 mg do co najmniej 600 mg.

Interakcje z produktami leczniczymi

Brywaracetam jest wydalany z organizmu wieloma szlakami, w tym przez nerki, drogą hydrolizy, w której nie pośredniczy CYP oraz drogą utleniania z udziałem CYP. W warunkach *in vitro* brywaracetam nie był substratem ludzkiej P-glikoproteiny (P-gp) ani białek oporności wielolekowej (MRP) 1 i 2, ani prawdopodobnie polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3.

W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory CYP (np.: CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4) nie powinny znacząco wpływać na dystrybucję brywaracetamu.

In vitro, brywaracetam w stężeniach istotnych klinicznie nie był inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ani cząsteczek transportujących P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OCT1. *In vitro* brywaracetam nie indukował CYP1A2.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
W badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku (65 do 79 lat; z klirensem kreatyniny od 53 do 98 ml/min/1,73 m²) przyjmujących brywaracetam w dawce dobowej 400 mg w dwóch dawkach podzielonych, okres półtrwania brywaracetamu w osoczu wyniósł 7,9 godziny oraz 9,3 godziny w grupach, odpowiednio, od 65 do 75 lat oraz >75 lat. Klirens osoczowy brywaracetamu w stanie stacjonarnym był podobny (0,76 ml/min/kg mc.) do obserwowanego u młodych, zdrowych ochotników płci męskiej (0,83 ml/min/kg mc.) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
W badaniu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m², bez konieczności dializy) wykazano, że wartość AUC brywaracetamu w osoczu umiarkowanie się zwiększyła (+21%) w porównaniu do wartości u zdrowych osób z grupy kontrolnej, podczas gdy wartość AUC metabolitów kwasowego, hydroksylowego i hydroksykwasowego wzrosła, odpowiednio, 3-, 4- i 21-krotnie. Klirens nerkowy tych nieaktywnych metabolitów zmniejszył się 10-krotnie. W przypadku metabolitu hydroksykwasowego w badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem. Brywaracetamu nie badano u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Badanie farmakokinetyki u pacjentów z marskością wątroby (klasa A, B i C w skali Child-Pugh) wykazało podobne zwiększenie ekspozycji na brywaracetam, niezależnie od nasilenia choroby (50%, 57% i 59%), względem zdrowej grupy kontrolnej (patrz punkt 4.2).

Masa ciała
Oszacowano na 40% zmniejszenie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym w zakresie masy ciała od 46 do 115 kg. Jednakże różnica ta nie jest uznawana za istotną statystycznie.

Płeć
Brak klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce brywaracetamu zależnych od płci.

Rasa
Farmakokinetyka brywaracetamu nie zależy w istotnym stopniu od rasy (kaukaska, azjatycka), jak wykazano w modelowaniu właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z padaczką. Liczba pacjentów o innym pochodzeniu etnicznym była w badaniu ograniczona.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Wartość EC50 (stężenie brywaracetamu w osoczu odpowiadające 50% maksymalnego efektu) została oszacowana na poziomie 0,57 mg/l. To stężenie w osoczu jest nieznacznie wyższe od mediany ekspozycji uzyskanej po podaniu dawek brywaracetamu wynoszących 50 mg/dobę. Dalsze zmniejszanie częstości napadów można osiągnąć, zwiększając dawkę do 100 mg/dobę. Po podaniu dawki 200 mg/dobę zostaje osiągnięte plateau.

Dzieci i młodzież
W badaniu farmakokinetycznym z 3-tygodniowym okresem oceny oraz cotygodniowym 3-etapowym ustalonym zwiększaniem dawki, ze stosowaniem brywaracetamu w roztworze doustnym oceniono 99 uczestników w wieku od 1 miesiąca do <16 lat. Brywaracetam podawano w dawkach zwiększanych co tydzień wynoszących około 1 mg/kg mc./dobę, 2 mg/kg mc./dobę i 4 mg/kg mc./dobę. Wszystkie dawki dostosowywano do masy ciała i żadna z nich nie była większa niż, odpowiednio 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę. Pod koniec okresu oceny uczestnicy mogli zakwalifikować się do udziału w długoterminowym badaniu obserwacyjnym z kontynuacją leczenia w ostatniej podanej dawce (patrz punkt 4.8). Stężenia w osoczu były proporcjonalne do dawki we wszystkich grupach wiekowych. Modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji przeprowadzono na podstawie danych dotyczących stężenia w niewielkiej liczbie próbek osocza zebranych podczas trzytygodniowego badania PK oraz trwającego długoterminowego badania kontynuacyjnego. W analizie uwzględniono 232 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do 17 lat z padaczką. Analiza wykazała, że po podaniu dawek wynoszących 5,0 mg/kg mc./dobę (masa ciała 10–20 kg) oraz 4,0 mg/kg mc./dobę (masa ciała 20-50 kg) średnie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są takie same jak u dorosłych przyjmujących dawkę 200 mg/dobę. Szacunkowy klirens osoczowy wynosił 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h u dzieci o masie ciała, odpowiednio, 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania klirens osoczowy u osób dorosłych oszacowano na 3,58 l/h (masa ciała 70 kg). Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących noworodków.

5.3 Przedkliniczne dane obezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa główne działania były związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) (głównie przemijająca depresja OUN i ograniczona spontaniczna aktywność ruchowa) i występowały po podaniu wielokrotności (ponad 50 razy) dawki brywaracetamu aktywnej farmakologicznie, wynoszącej 2 mg/kg mc. Procesy uczenia się i pamięć nie były zaburzone.

Działaniami, których nie zaobserwowano w badaniach klinicznych, ale które wystąpiły u psów, w badaniach toksykologicznych z zastosowaniem dawki wielokrotnej przy ekspozycji podobnej do klinicznego AUC w osoczu, była hepatotoksyczność (głównie porfiria). Jednakże zgromadzone dane toksykologiczne dotyczące brywaracetamu i związku pokrewnego strukturalnie wskazują, że zmiany w wątrobie psów powstały w wyniku mechanizmów nieistotnych u ludzi. U szczurów i małp nie zaobserwowano niekorzystnych zmian w wątrobie po długotrwałym stosowaniu brywaracetamu w dawce 5-i 42-krotnie przekraczającej kliniczną ekspozycję AUC. U małp objawy ze strony OUN (wyczerpanie, zaburzenia równowagi, niezdarne ruchy) wystąpiły po podaniu dawki, której odpowiadała wartość 64-krotnie większa niż wartość C_{max} w warunkach klinicznych. Z upływem czasu działania te stawały się mniej widoczne.

W badaniach dotyczących genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania dotyczące rakotwórczości przeprowadzone u szczurów nie wskazują potencjału onkogennego, podczas gdy u myszy obserwowano umiarkowany wzrost częstości występowania guzów wątrobowo komórkowych u samców. Uznaje się to za wynik niegenotoksycznego sposobu działania związanego z indukcją enzymów wątrobowych, podobną do wywoływanej przez fenobarbital, co jest zjawiskiem znanym i właściwym dla gryzoni.

Brywaracetam nie wpływał na płodność samców ani samic. Nie wykazano potencjału teratogennego u szczura i królika. Embriotoksyczność zaobserwowano u królika po podaniu dawki brywaracetamu toksycznej dla matki, przy czym ekspozycja 8-krotnie przekraczała kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej. U szczurów wykazano, że brywaracetam szybko przenika przez łożysko i przenika do mleka samicy, przy czym stężenia są podobne do stężeń w osoczu samic.

Brywaracetam nie wykazywał właściwości uzależniających u szczurów.

Badania dotyczące młodych zwierząt

U młodych szczurów poziom ekspozycji przekraczający od 6 do 15 razy kliniczną ekspozycję AUC dla maksymalnej dawki zalecanej, ma niekorzystny wpływ na rozwój (tj. umieralność, objawy kliniczne, zmniejszenie masy ciała i mniejsza masa mózgu). Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na czynność OUN oraz wyniki badań neuropatologicznych i histopatologicznych mózgu. U młodych psów zmiany wywołane przez brywaracetam po ekspozycji 6-krotnie przekraczającej kliniczną wartość AUC, były podobne do obserwowanych u zwierząt dorosłych. Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu w przypadku żadnego ze standardowych punktów końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza
Magnezu stearynian

Otoczka
Brivaracetam Teva 10 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Brivaracetam Teva 25 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Brivaracetam Teva 50 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Brivaracetam Teva 100 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z folii PVC/Aclar/PVC-Aluminium: 14, 56 i 168 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku,
Przezroczyste blistry z folii PVC/Aclar/PVC-Aluminium jednodawkowe: 14x1, 56x1 i 168x1 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.
Butelki HDPE z pochłaniaczem wilgoci i zakrętkami PP zabezpieczającymi przed dostępem dzieci: 100 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA, Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Brivaracetam Teva 10 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr: 29335

Brivaracetam Teva 25 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr: 29336

Brivaracetam Teva 50 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr: 29337

Brivaracetam Teva 100 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr: 29338

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.10.2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.09.2026 r.