

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Breluncol 10 mg comprimate filmate
 Breluncol 25 mg comprimate filmate
 Breluncol 50 mg comprimate filmate
 Breluncol 75 mg comprimate filmate
 Breluncol 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Breluncol 10 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.
Breluncol 25 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.
Breluncol 50 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.
Breluncol 75 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.
Breluncol 100 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Breluncol 10 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține lactoză 31,54 mg.
Breluncol 25 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat de 25 mg conține lactoză 78,85 mg.
Breluncol 50 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține lactoză 157,70 mg.
Breluncol 75 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat de 75 mg conține lactoză 236,55 mg.
Breluncol 100 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză 315,40 mg.
 Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Breluncol 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare alb până la aproape alb (cu diametru de $6,6 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$), gravate cu "10" pe una dintre fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față.
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Brelunol 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare gri (cu dimensiuni de $10,4 \text{ mm} \times 5,6 \text{ mm} \pm 0,2$), gravate cu "25" pe una dintre fețe.

Brelunol 50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, biconvexe de culoare galben (cu dimensiuni de $14,3 \text{ mm} \times 5,6 \text{ mm} \pm 0,2$), gravate cu "50" pe una dintre fețe.

Brelunol 75 mg comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare violet (cu dimensiuni de $16,7 \text{ mm} \times 7,9 \text{ mm} \pm 0,2$), gravate cu "75" pe una dintre fețe.

Brelunol 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare verde (cu dimensiuni de $17,1 \text{ mm} \times 7,1 \text{ mm} \pm 0,2$), gravate cu "100" pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Brelunol este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Doza inițială recomandată	Doza de întreținere recomandată	Intervalul de doze terapeutice*
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți		
50 mg/zi (sau 100 mg/zi)**	100 mg/zi	50 - 200 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)**	2 mg/kg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)**	2,5 mg/kg/zi	1 - 5 mg/kg/zi

* În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficiente.

** În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic

Adulți

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor, comparativ cu reacțiile adverse potențiale. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze eficiente de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Tratamentul cu brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Tratamentul cu brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Tratamentul cu brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită, dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

Întreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.

Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivacetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).

După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Experiența clinică la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă. Pe baza datelor la adulți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu funcție renală deteriorată. Nu sunt disponibile date provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La pacienții cu

insuficiență hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Vârsta și greutatea corporală	Doza inițială recomandată	Doza zilnică maximă recomandată
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți	50 mg/zi	150 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg	1 mg/kg/zi	3 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg	1 mg/kg/zi	4 mg/kg/zi

Pacienți copii cu vârsta sub 2 ani

Eficacitatea brivaracetam la pacienții copii cu vârsta sub 2 ani nu a fost încă stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu pot fi emise recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de brivaracetam trebuie administrate pe cale orală, înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, și pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi sau pacienții pentru care doza nu poate fi obținută cu utilizarea de comprimate întregi sunt disponibile pe piață alte medicamente care conțin brivaracetam și acestea trebuie utilizate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitatea la substanța activă, la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideație suicidară și comportament suicidar

Ideația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice (MAE), inclusiv brivaracetam, în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Nu se cunoaște mecanismul acestui risc, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru brivaracetam.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și aparținătorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar. Vezi și pct. 4.8, datele la copii și adolescenți.

Insuficiență hepatică

Datele clinice privind utilizarea brivaracetam la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă sunt limitate. Se recomandă ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot pune viața în pericol sau care pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu brivaracetam. În momentul

prescrierii, pacienții trebuie să fie sfătuiți cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne sau simptome ce sugerează astfel de reacții, administrarea brivaracetamului trebuie oprită imediat și un tratament alternativ trebuie luat în considerare.

Excipienți

Intoleranță la lactoză

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conțin sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii formale privind interacțiunile doar la adulți.

Interacțiuni farmacodinamice

Tratament concomitent cu levetiracetam

În studiile clinice, cu toate că datele sunt limitate, nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate (vezi pct. 5.1).

Interacțiune cu alcoolul etilic

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică între brivaracetam 200 mg în doză unică și etanol 0,6 g/l perfuzie continuă la subiecții sănătoși, nu au existat interacțiuni farmacocinetice, însă brivaracetam aproape a dublat efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă utilizarea de brivaracetam concomitent cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii brivaracetam

Datele *in vitro* sugerează că brivaracetam prezintă un potențial de interacțiune redus. Principala cale de metabolizare a brivaracetamului este prin hidroliză, independentă de CYP. O a doua cale de metabolizare implică hidroxilarea mediată de CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de exemplu fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut. Sunt disponibile date clinice limitate care sugerează faptul că administrarea concomitentă de canabidiol poate crește expunerea plasmatică la brivaracetam, posibil prin intermediul inhibării CYP2C19, însă relevanța clinică este incertă.

Rifampicină

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic (600 mg/zi timp de 5 zile), a redus aria de sub curba concentrației plasmatice de brivaracetam (ASC) cu 45%. Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

MAE puternic inductoare enzimatic

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatic (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei (vezi

tabelul 1).

Alți inductori enzimatici

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică la brivaracetam. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Brivaracetam administrat în doze de 50 sau 150 mg/zi nu a afectat ASC a midazolamului (metabolizat de CYP3A4). Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut.

Studiile *in vitro* au arătat că brivaracetam determină o inhibare scăzută a izoformelor CYP450 sau nu le inhibă deloc, cu excepția CYP2C19. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazol, omeprazol, diazepam). La testarea *in vitro* brivaracetam nu a indus CYP1A1/2, dar a indus ușor CYP3A4 și CYP2B6. Nu s-a detectat inducerea CYP3A4 *in vivo* (vezi midazolam mai sus). Nu s-a investigat inducerea CYP2B6 *in vivo* și brivaracetam poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2B6 (de exemplu efavirenz). Studiile de interacțiune pentru a determina efectele inhibitorii potențiale asupra transportorilor au concluzionat că nu au existat efecte relevante clinic *in vitro*, cu excepția OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibă OAT3, jumătatea concentrației inhibitorii maxime fiind de 42 de ori mai mare decât C_{max} la doza clinică maximă. Brivaracetam 200 mg/zi poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OAT3.

Medicamente antiepileptice

Interacțiunile potențiale între brivaracetam (50 mg/zi până la 200 mg/zi) și alte MAE au fost investigate în cadrul unei analize cumulate a concentrațiilor plasmatice de medicament din toate studiile clinice de fază 2-3 într-o analiză farmacocinetică a populației din studiile de fază 2-3, controlate placebo și în studiile dedicate privind interacțiunile între medicamente (pentru următoarele medicamente: carbamazepină, lamotrigină, fenitoină și topiramă). Efectul interacțiunilor asupra concentrației plasmatice este prezentat pe scurt în tabelul 1 (creștere indicată de simbolul „↑” și scădere indicată de simbolul „↓”, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp exprimată ca „ASC”, concentrația plasmatică maximă observată exprimată ca C_{max}).

Tabelul 1: Interacțiuni farmacocinetice între brivaracetam și alte MAE

MAE administrat concomitent	Influența MAE asupra concentrației plasmatice de brivaracetam	Influența brivaracetam asupra concentrației plasmatice de MAE
Carbamazepină	ASC 29% ↓ C_{max} 13% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Carbamazepină - Nu există Carbamazepină-epoxid ↑ (Vezi mai jos) Nu sunt necesare ajustări de doză.
Clobazam	Nu există date disponibile	Nu există
Clonazepam	Nu există date disponibile	Nu există
Lacosamidă	Nu există date disponibile	Nu există
Lamotrigină	Nu există	Nu există
Levetiracetam	Nu există	Nu există
Oxcarbazepină	Nu există	Nu există (monohidroxi derivat, MHD)
Fenobarbital	ASC 19% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există

Fenitoină	ASC 21% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există ^a ASC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabalin	Nu există date disponibile	Nu există
Topiramat	Nu există	Nu există
Acid valproic	Nu există	Nu există
Zonisamidă	Nu există date disponibile	Nu există

^a bazat pe un studiu care a implicat administrarea unei doze care depășește doza terapeutică de brivaracetam de 400 mg/zi.

Carbamazepină

Brivaracetam este un inhibitor reversibil moderat al epoxid hidrolazei care determină o concentrație crescută de epoxi-carbamazepină, un metabolit activ al carbamazepinei. În studiile clinice controlate, concentrația plasmatică de epoxi-carbamazepină a crescut cu o medie de 37%, 62% și 98%, cu o variație minoră pentru dozele de brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi. Nu s-au observat riscuri privind siguranța. Brivaracetamul și valproatul nu au avut efect cumulativ asupra ASC pentru epoxi-carbamazepină.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a brivaracetamului (100 mg/zi) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg) nu a influențat farmacocinetica nici uneia dintre substanțe. La administrarea concomitentă a brivaracetamului în doză de 400 mg/zi (dublul dozei zilnice maxime recomandate) cu un contraceptiv oral care conține etinilestradiol (0,03 mg) și levonorgestrel (0,15 mg), s-a observat o reducere a valorilor ASC pentru estrogen și progesteron cu 27%, respectiv 23%, fără impact asupra supresiei ovulației. Nu au existat în general modificări în profilurile concentrație-timp ale markerilor endogeni estradiol, progesteron, hormon luteinizant (LH), hormon de stimulare foliculară (FSH) și globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Medicii vor aborda aspectele de planificare familială și contracepție alături de femeile aflate la vârstă fertilă care iau brivaracetam (vezi pct. Sarcină).

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, utilizarea brivaracetamului va trebui să fie reevaluată cu atenție.

Sarcină

Risc în legătură cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general

Pentru toate medicamentele antiepileptice, s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prezintă o prevalență a malformațiilor de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care primește tratament, a fost observată o creștere a malformațiilor atunci când a fost folosită politerapia, cu toate că gradul în care tratamentul și/sau boala subiacentă sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat. Întreruperea tratamentelor antiepileptice poate conduce la exacerbară bolii, ceea ce ar putea dăuna mamei și fătului.

Risc în legătură cu brivaracetamul

Datele privind utilizarea brivaracetam la femeile gravide sunt limitate. Nu există date privind transferul placentar la oameni, însă s-a demonstrat că brivaracetam trece prin placentă la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni. Studiile efectuate la animale nu au detectat niciun potențial teratogen al brivaracetamului (vezi pct. 5.3).

În studiile clinice, brivaracetam a fost utilizat ca tratament adjuvant, iar atunci când a fost utilizat alături de carbamazepină, a indus o creștere asociată cu doza a concentrației de metabolit activ, epoxi- carbamazepină

(vezi pct. 4.5). Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică a acestui efect în sarcină.

Ca măsură de precauție, brivaracetam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar din punct de vedere clinic (dacă beneficiul terapeutic al mamei depășește în mod clar riscul potențial pentru făt).

Alăptare

Brivaracetam se excretă în laptele matern uman. Se va decide dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu brivaracetam, luând în considerare beneficiul pe care îl aduce medicamentul mamei. În cazul administrării concomitente de brivaracetam și carbamazepină, cantitatea de epoxi-carbamazepină excretată în laptele matern ar putea crește. Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul brivaracetamului asupra fertilității la oameni. La șobolani, brivaracetam nu a avut efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brivaracetam are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta somnolență, amețală și alte simptome la nivelul sistemului nervos central (SNC). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se vor familiariza cu efectele brivaracetamului asupra capacității lor de a desfășura astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (>10%) în cazul administrării brivaracetam au fost: somnolență (14,3%) și amețală (11,0%). Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Somnolența și oboseala au fost raportate cu o incidență mai mare odată cu creșterea dozei.

Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 3,5%, 3,4% și 4,0% pentru pacienții randomizați la brivaracetam la doze de 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi și de 1,7% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu brivaracetam au fost amețala (0,8%) și convulsiile (0,8%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei bazei de date referitoare la siguranță a trei studii controlate cu placebo, cu doză fixă, la subiecți cu vârsta ≥ 16 ani și după punerea pe piață sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	gripă
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	neutropenie

Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	hipersensibilitate de tip I
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	scădere a poftei de mâncare
Tulburări psihice	Frecvente	depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	ideație suicidală, tulburări psihice, agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	amețeală, somnolență
	Frecvente	convulsie, vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	infecții ale căilor respiratorii superioare, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	greață, vărsături, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	sindromul Stevens-Johnson ⁽¹⁾
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	oboseală

⁽¹⁾ Reacții adverse raportate după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenia a fost raportată la 0,5% (6/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și la 0% (0/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Patru dintre acești subiecți prezentau valori scăzute ale neutrofilelor la momentul inițial și au prezentat o scădere suplimentară a numărului de neutrofile după inițierea tratamentului cu brivaracetam. Niciunul dintre cele 6 cazuri de neutropenie nu a fost sever, nu a necesitat tratament special și nu a condus la întreruperea tratamentului cu brivaracetam și niciunul nu a prezentat infecții asociate.

Ideația suicidală a fost raportată la 0,3% (3/1099) dintre pacienții tratați cu brivaracetam și la 0,7% (3/459) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice derulate pe termen scurt la pacienții epileptici tratați cu brivaracetam, nu au existat cazuri de sinucidere și tentative de suicid, însă ambele au fost raportate în studii de extensie deschise (vezi pct. 4.4).

Reacții sugestive pentru hipersensibilitate imediată (de tip I) au fost raportate la un număr mic de pacienți tratați cu brivaracetam (9/3022) în timpul studiilor clinice.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al brivaracetamului observat la copii începând cu vârsta de 1 lună a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți. În studiile în regim deschis, necontrolate, pe termen lung, ideația suicidală a fost raportată la 4,7% dintre pacienții copii și adolescenți evaluați, începând cu vârsta de 6 ani (mai frecvent la adolescenți), comparativ cu 2,4% din adulți, iar tulburările comportamentale au fost raportate la 24,8% din pacienții copii și adolescenți, comparativ cu 15,1% din adulți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la încetarea administrării medicației de studiu. O reacție adversă suplimentară raportată la copii a fost hiperactivitatea psihomotorie (4,7%).

Nu a fost identificat un tipar specific al evenimentelor adverse (EA) la copiii cu vârsta între 1 lună și < 4 ani, comparativ cu grupele de copii și adolescenți de vârste mai mari. Nu au fost identificate informații

semnificative privind siguranța care să indice incidența în creștere a vreunui EA anume la această grupă de vârstă. Deoarece datele disponibile la copiii cu vârstă sub 2 ani sunt limitate, brivaracetamul nu este indicat la această grupă de vârstă. Datele clinice disponibile la nou-născuți sunt limitate.

Vârstnici

Dintre cei 130 pacienți vârstnici, înrolați în programul de dezvoltare de fază 2/3 cu brivaracetam (44 cu epilepsie), 100 aveau vârsta de 65-74 ani, iar 30 aveau vârsta de 75-84 ani. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici pare a fi similar cu cel observat la pacienții adulți mai tineri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența clinică în ceea ce privește supradozajul cu brivaracetam la om este limitată. Somnolența și amețea au fost raportate la un voluntar sănătos la care s-a administrat o singură doză de 1400 mg de brivaracetam.

În cazul supradozajului cu brivaracetam au fost raportate următoarele reacții adverse: greață, vertij, tulburare de echilibru, anxietate, fatigabilitate, iritabilitate, agresivitate, insomnie, depresie și ideea suicidară în cadrul experienței după punerea pe piață. În general, reacțiile adverse asociate cu supradozajul de brivaracetam au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu brivaracetam. Tratamentul administrat în cazul unui supradozaj trebuie să includă măsuri generale de susținere. Deoarece mai puțin de 10% din brivaracetam se elimină în urină, nu se preconizează că hemodializa va îmbunătăți semnificativ clearance-ul brivaracetamului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX23

Mecanism de acțiune

Brivaracetam manifestă o afinitate înaltă și selectivă pentru proteina 2A din veziculele sinaptice (SV2A), o glicoproteină transmembranară prezentă la nivel presinaptic în neuroni și în celule endocrine. Cu toate că rămâne ca rolul exact al acestei proteine să fie elucidat, s-a demonstrat că modulează exocitoza neurotransmițătorilor. Legarea la SV2A este considerată principalul mecanism de activitate anticonvulsivantă a brivaracetamului.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea brivaracetam ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale (POS) a fost stabilită în 3 studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu doze fixe, multicentrice, la pacienți cu vârsta de 16 ani și peste. În aceste studii, doza zilnică de brivaracetam a variat între 5 și 200 mg/zi. Toate studiile au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 12 săptămâni, fără creștere treptată a dozelor. Dintre cei 1558 pacienți cărora li s-a administrat tratament în cadrul studiului, 1099 au utilizat brivaracetam. Criteriile de înrolare în studiu impuneau ca pacienții să prezinte convulsii necontrolate, cu debut parțial, în ciuda tratamentului concomitent cu 1 sau 2 MAE. În cursul perioadei inițiale, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut cel puțin 8 crize convulsive parțiale. Criteriile de evaluare finală principale, din studiile de fază 3, au fost reducerea procentuală a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de placebo și proporția respondenților 50% pe baza unei reduceri de 50% a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial.

Cele mai frecvente MAE utilizate la momentul intrării în studiu au fost carbamazepină (40,6%), lamotrigină (25,2%), valproat (20,5%), oxcarbazepină (16,0%), topiramat (13,5%), fenitoină (10,2%) și levetiracetam (9,8%). Frecvența mediană a crizelor la momentul inițial, în cele 3 studii, a fost de 9 crize convulsive per 28 de zile. Pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 23 ani. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. În general, brivaracetamul administrat în doze cuprinse între 50 mg/zi și 200 mg/zi, a fost eficient ca tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste.

Tabelul 2: Rezultatele cheie de eficacitate privind frecvența crizelor convulsive parțiale pe o perioadă de 28 de zile

Studiu	Placebo	Brivaracetam		
		* Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
Studiul N01253 ⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Proporția respondenților 50%	16,7	32,7* (p=0,0015)	~	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Studiul N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Proporția respondenților 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Studiul N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Proporția respondenților 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pacienți randomizați care au primit cel puțin 1 doză de medicament investigat

~ Doze nestudiate

* Semnificativ statistic

⁽¹⁾ Aproximativ 20% dintre pacienți au primit levetiracetam concomitent

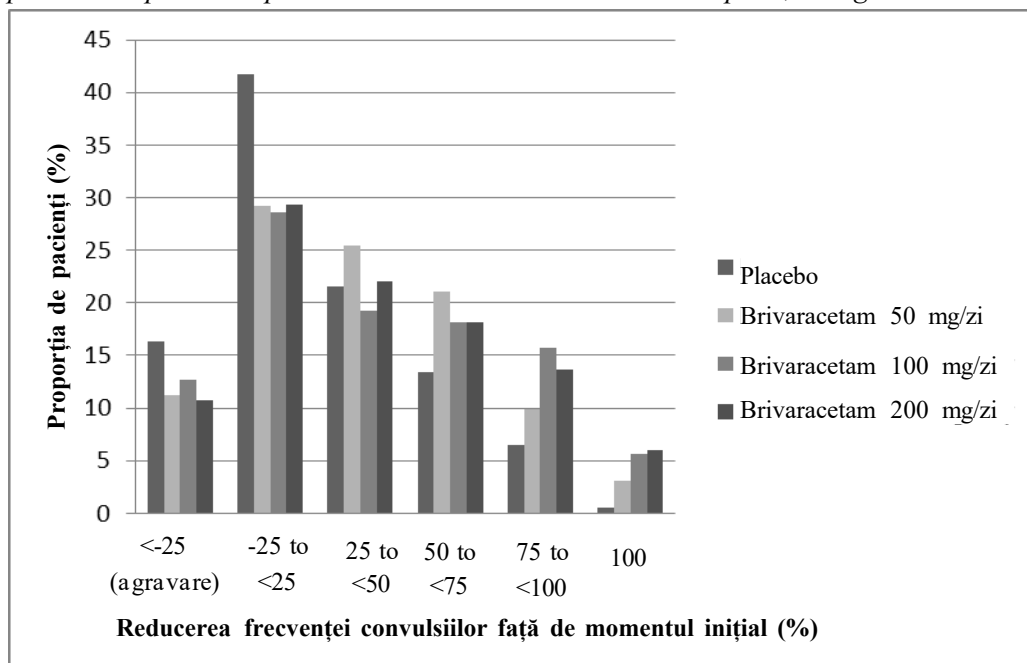
⁽²⁾ Rezultatul principal pentru N01252 nu a atins semnificație statistică pe baza procedurii de testare secvențială. Doza de 100 mg/zi a fost semnificativă nominal.

În studiile clinice, reducerea frecvenței crizelor față de placebo a fost mai mare în cazul dozei de 100 mg/zi, față de doza de 50 mg/zi. Dozele de brivaracetam 50 mg/zi și 100 mg/zi au prezentat un profil de siguranță

similar, inclusiv evenimente adverse feritoare la SNC și cu utilizarea de lungă durată, cu excepția unei creșteri dependente de doză a incidenței somnolenței și oboselii.

Figura 1 prezintă procentul de pacienți (excluzând pacienții tratați concomitent cu levetiracetam) în funcție de categoria de reducere a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial, timp de 28 de zile, în toate cele 3 studii. Pacienții cu o creștere de peste 25% a crizelor cu debut parțial sunt prezentați în stânga în categoria „agravat”. Pacienții cu o îmbunătățire a reducerii procentuale a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial sunt indicați în cele 4 categorii localizate cel mai în dreapta. Procentele de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor au fost de 20,3%, 34,2%, 39,5%, și 37,8% pentru placebo, 50 mg/zi, 100 mg/zi și respectiv 200 mg/zi.

Figura 1: Procent de pacienți per categorie de răspuns al crizelor convulsive pentru brivaracetam și placebo timp de 12 săptămâni în toate cele trei studii clinice pivot, în regim dublu-orb



Într-o analiză cumulată a celor trei studii clinice pivot, nu s-au observat diferențe de eficacitate (măsurată ca rată a respondenților 50%) în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi, la administrarea concomitentă a brivaracetamului cu MAE inductoare sau neinductoare. În studiile clinice, 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) și 4,0% (10/249) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi nu au mai prezentat crize în perioada de tratament de 12 săptămâni comparativ cu 0,5% (2/418) dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Îmbunătățirea prin reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor timp de 28 de zile a fost observată la pacienții tratați cu brivaracetam care aveau convulsii de tip IC (convulsii tonico-clonice generalizate secundare) la momentul inițial, (66,6% (n=62), 61,2% (n=100) și 82,1% (n=75) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, 100 mg/zi, respectiv 200 mg/zi comparativ cu 33,3% (n=115) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Nu s-a stabilit eficacitatea brivaracetamului în monoterapie. Nu se recomandă utilizarea brivaracetamului în monoterapie.

Tratamentul cu levetiracetam

În două studii clinice randomizate, controlate cu placebo, de fază 3, levetiracetam a fost administrat ca MAE concomitent la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate că numărul de subiecți este limitat, nu s-au

observat beneficii ale brivaracetam față de placebo la pacienții care iau concomitent levetiracetam, care poate reflecta competiție la locul de legare al SV2A. Nu s-au observat probleme suplimentare privind siguranța și tolerabilitatea.

Într-un al treilea studiu, o analiză pre-specificată a demonstrat eficacitate față de placebo pentru dozele de 100 mg/zi și 200 mg/zi la pacienții cu expunere anterioară la levetiracetam. Eficacitatea inferioară observată la acești pacienți, comparativ cu pacienții netratați anterior cu levetiracetam a fost probabil din cauza numărului mai mare de medicamente antiepileptice anterior utilizate și a frecvenței crizelor față de momentul inițial.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Cele trei studii clinice pivot, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, au inclus 38 de pacienți vârstnici, cu vârsta între 65 și 80 de ani. Cu toate că datele sunt limitate, eficacitatea a fost similară cu cea a subiecților mai tineri.

Studii de extensie deschise

În toate studiile, 81,7% dintre pacienții care au încheiat studiile randomizate au fost înrolați în studiile de extensie deschise, de lungă durată. De la intrarea în studiile randomizate, 5,3% dintre subiecții expuși la brivaracetam timp de 6 luni (n=1.500) nu au prezentat crize convulsive, comparativ cu 4,6% și 3,7% dintre subiecții expuși timp de 12 luni (n=1.188), respectiv 24 luni (n=847). Deoarece o mare parte din subiecți (26%) au întrerupt studiile deschise din cauza lipsei de eficacitate, a apărut o problemă de selecție, pacienții rămași în studiu răspunzând mai bine decât cei care au încetat prematur participarea la studiu.

La pacienții monitorizați în studiile de extensie deschise, timp de 8 ani, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile controlate cu placebo, derulate pe termen scurt.

Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, crizele convulsive parțiale prezintă o fiziopatologie similară cu cea a adolescenților și adulților. Experiența utilizării medicamentelor antiepileptice sugerează că rezultatele studiilor de eficacitate efectuate la adulți pot fi extrapolate la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, cu condiția stabilirii ajustării dozelor la copii și adolescenți și a demonstrării siguranței (vezi pct. 5.2 și 4.8). Dozele pentru pacienții cu vârste începând de la 2 ani au fost definite utilizând ajustări ale dozelor bazate pe greutatea corporală, care au fost stabilite pentru a atinge concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulții cărora li s-au administrat doze eficiente (vezi pct. 5.2).

Un studiu de siguranță pe termen lung, necontrolat, în regim deschis a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 16 ani) care au continuat tratamentul după finalizarea studiului FC (vezi pct. 5.2), copii care au continuat tratamentul după finalizarea studiului IV (intravenos) privind siguranța și copii înrolați direct în studiul de siguranță. Copiilor care s-au înrolat direct li s-a administrat brivaracetam cu doză inițială de 1 mg/kg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la 5 mg/kg/zi prin dublarea dozei la intervale de o săptămână. La niciun copil nu s-a administrat o doză mai mare de 200 mg/zi. Pentru copiii cu o greutate corporală de 50 kg sau peste, doza inițială de brivaracetam a fost de 50 mg/zi și, în funcție de răspuns și tolerabilitate, doza a fost crescută până la un maximum de 200 mg/zi prin creșteri săptămânale de 50 mg/zi.

Din studiile de siguranță și FC în regim deschis, grupate, efectuate în terapia adjuvantă, s-a administrat brivaracetam la 186 de copii cu POS în intervalul de vârstă cuprins între 1 lună și < 16 ani, dintre care 149 au fost tratați timp ≥ 3 luni, 138 timp de ≥ 6 luni, 123 timp de ≥ 12 luni, 107 timp de ≥ 24 luni și 90 timp de ≥ 36 luni.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o amânare a obligației de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu brivaracetam la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu epilepsie cu crize convulsive parțiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Brivaracetam comprimate filmate, soluție orală și soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă prezintă aceeași ASC, în timp ce concentrația plasmatică maximă este ușor mai mare după administrarea intravenoasă. Brivaracetam prezintă farmacocinetică liniară și independentă de timp, cu variabilitate intra- și interindividuală mică și absorbție completă, legare foarte redusă de proteine, excreție renală după metabolizare extinsă și metaboliți inactivi farmacologic.

Absorbție

Brivaracetam se absoarbe rapid și complet după administrarea orală, iar biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. t_{max} median pentru comprimatele luate fără alimente este de 1 oră (intervalul t_{max} este de 0,25 până la 3 ore).

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în lipide a încetinit rata de absorbție (t_{max} median 3 ore) și a redus concentrația plasmatică maximă (cu 37% mai mică) de brivaracetam, în timp ce mărimea absorbției nu s-a modificat.

Distribuție

Brivaracetam se leagă în proporție redusă ($\leq 20\%$) de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție este de 0,5 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei din organism.

Datorită lipofiliei sale (Log P), brivaracetam prezintă o permeabilitate crescută prin membrana celulară.

Metabolizare

Brivaracetam este metabolizat, în principal, prin hidroliza grupării amidă, conducând la formarea acidului carboxilic corespunzător (eliminare aproximativ 60%) și, secundar, prin hidroxilarea catenei laterale propil (eliminare aproximativ 30%). Hidroliza grupării amidă care conduce la metabolitul acid carboxilic (34% din doză în urină) este susținută de amidaza hepatică și extrahepatică. *In vitro*, hidroxilarea brivaracetamului este mediată în principal de CYP2C19. Ambii metaboliți sunt metabolizați mai departe, formând un acid hidroxilat comun, format, în principal, prin hidroxilarea catenei laterale propil a metabolitului acid carboxilic (în principal de către CYP2C9). *In vivo*, la subiecții umani cu mutații ineficace ale CYP2C19, producerea de hidroxi-metabolit scade de 10 ori, în timp ce concentrația brivaracetamului a crescut cu 22% sau 42% la persoanele cu una sau ambele alele mutante. Cei trei metaboliți nu sunt activi farmacologic.

Eliminare

Brivaracetam se elimină în principal prin metabolizare și prin excreție în urină. Peste 95% din doză, incluzând metaboliții, se excretă în urină în 72 de ore de la administrare. Mai puțin de 1% din doză se excretă în materii fecale și mai puțin de 10% din brivaracetam se excretă sub formă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal ($t_{1/2}$) este de aproximativ 9 ore. S-a estimat un clearance plasmatic total la pacienți de 3,6 l/oră.

Liniaritate

Farmacocinetica este proporțională cu doza, de la 10 mg până la cel puțin 600 mg.

Interacțiuni cu alte medicamente

Brivaracetam este eliminat prin multiple căi, inclusiv excreția renală, hidroliza nemediată de CYP și oxidările mediate de CYP. *In vitro*, brivaracetam nu este un substrat al glicoproteinei-P umane (gp-P), nici al proteinelor de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP) 1 și 2 și, probabil, nici pentru polipeptidul

transportor anionic organic 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3.

Testele *in vitro* au indicat că eliminarea brivaracetamului nu ar trebui să fie afectată semnificativ de nici un CYP (de exemplu CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și CYP3A4) sau de inhibitori.

In vitro, brivaracetam nu a fost un inhibitor al CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 sau al transportatorilor P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OCT1 la concentrații relevante clinic. *In vitro*, brivaracetam nu a indus CYP1A2.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici (65 de ani și peste)

Într-un studiu derulat la subiecți vârstnici (65-79 ani; cu un clearance al creatininei de 53 până la 98 ml/min/1,73 m²) tratați cu brivaracetam 400 mg/zi, administrat de două ori pe zi (bid), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brivaracetam a fost de 7,9 ore și de 9,3 ore în grupele de vârstă de 65 până la 75, respectiv >75 ani. Clearance-ul plasmatic al brivaracetamului la starea de echilibru a fost similar (0,76 ml/min/kg) cu cel al subiecților masculini tineri sănătoși (0,83 ml/min/kg) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un studiu derulat la subiecți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m² și care nu necesită dializă) a indicat că ASC plasmatică a brivaracetamului a crescut moderat (+21%), comparativ cu subiecții de control sănătoși, în timp ce ASC pentru metaboliții acid, hidroxi și hidroxiacid a crescut de 3-, 4-, respectiv 21 de ori. Clearance-ul renal al acestor metaboliți non-activi a scăzut de 10 ori. Metabolitul hidroxiacid nu a indicat probleme de siguranță în studiile non-clinice. Brivaracetam nu a fost studiat la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Un studiu farmacocinetic la subiecți cu ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) a indicat o creștere similară a expunerii la brivaracetam indiferent de gradul de severitate a bolii (50%, 57% și 59%), în raport cu subiecții de control sănătoși cu caracteristici echivalente (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală

S-a estimat o scădere de 40% a concentrației plasmatice la starea de echilibru, într-un interval de greutate corporală între 46 kg și 115 kg. Cu toate acestea, nu este considerată a fi o diferență relevantă clinic.

Sex

Nu există diferențe relevante clinic în farmacocinetica brivaracetamului în funcție de sex.

Rasă

Farmacocinetica brivaracetamului nu a fost afectată semnificativ de rasă (caucazieni, asiatici) într-o modelare farmacocinetică populațională la pacienții epileptici. Numărul de pacienți cu alte origini etnice a fost limitat.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

EC₅₀ (concentrația plasmatică a brivaracetamului corespunzătoare cu 50% din efectul maxim) a fost estimată la 0,57 mg/l. Această concentrație plasmatică este ușor peste expunerea mediană obținută după administrarea dozelor de brivaracetam 50 mg/zi. Reducerea suplimentară a frecvenței crizelor se obține prin creșterea dozei la 100 mg/zi și atinge un nivel stabil la 200 mg/zi.

Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic cu o perioadă de evaluare de 3 săptămâni și cu creștere progresivă a dozelor

în 3 pași, fixată săptămânal, în care s-a utilizat brivaracetam sub formă de soluție orală, au fost evaluați 99 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <16 ani. Brivaracetam a fost administrat în doze crescute săptămânal de aproximativ 1 mg/kg/zi, 2 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi. Toate dozele au fost ajustate în funcție de greutatea corporală și nu au depășit un maximum de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi. La finalul perioadei de evaluare, subiecții au putut fi eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung, continuând tratamentul cu ultima doză administrată (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmatice s-au dovedit a fi proporționale cu dozele la toate grupele de vârstă.

Modelarea farmacocinetică populațională a fost efectuată pe baza datelor privind concentrația plasmatică, colectate intensiv în studiul de FC cu durata de 3 săptămâni și studiul de urmărire pe termen lung în curs de desfășurare. În analiză au fost incluși 232 de pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 17 ani. Analiza a indicat că dozele de 5,0 (greutăți corporale cuprinse între 10 și 20 kg) și 4,0 mg/kg/zi (greutăți corporale cuprinse între 20 și 50 kg) asigură o concentrație plasmatică medie la starea de echilibru similară cu cea observată la adulții tratați cu doza de 200 mg/zi. Clearance-ul plasmatic estimat a fost de 0,96 l/oră, 1,61 l/oră, 2,18 l/oră și 3,19 l/oră pentru copiii cu greutatea corporală de 10 kg, 20 kg, 30 kg și, respectiv, 50 kg. În comparație, clearance-ul plasmatic la pacienții adulți (greutate corporală de 70 kg) a fost estimat la 3,58 l/oră.

În prezent, nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de farmacologie privind siguranța, efectele predominante au fost legate de SNC (în special deprimare SNC tranzitorie și activitate locomotorie spontană redusă) observată la multipli (mai mult de 50 de ori) ai dozei farmacologic active de brivaracetam de 2 mg/kg. Nu au fost afectate funcția de învățare și memorare.

Efectele hepatotoxice (în special porfirie) nu au fost observate în studiile clinice, însă au fost observate în studiile toxicologice cu doze repetate administrate la câini, la o expunere similară cu ASC plasmatică. Cu toate acestea, datele toxicologice acumulate referitoare la brivaracetam și la un compus înrudit structural indică faptul că modificările hepatice la câine s-au dezvoltat prin mecanisme care nu sunt relevante pentru oameni. Nu s-au observat modificări hepatice cu efect negativ la șobolani și maimuțe după administrarea cronică a brivaracetamului, la o expunere de 5 și 42 de ori mai mare față de expunerea ASC clinică. La maimuțe, semnele SNC (epuizare, dezechilibru, mișcări neîndemânatică) s-au manifestat la C_{max} clinic de 64 de ori mai mare, aceste efecte fiind mai puțin vizibile în timp.

Studiile de genotoxicitate nu au detectat activitate mutagenă sau clastogenă. Studiile de carcinogenitate nu au indicat potențial oncogen la șobolani, în timp ce incidența crescută a tumorilor hepatogene la șoareci masculi sunt considerate rezultatul unui mod de acțiune non-genotoxic, asociat cu inducerea unei enzime hepatice de tipul fenobarbitonei, un fenomen cunoscut specific rozătoarelor.

Brivaracetam nu a afectat fertilitatea la masculi sau femele și nu a demonstrat un potențial teratogen la șobolan sau iepure. Embriotoxicitatea a fost observată la iepuri la o doză de brivaracetam cu toxicitate maternă, la un nivel de expunere de 8 ori expunerea clinică pe baza ASC, la doza maximă recomandată. La șobolani, s-a demonstrat că brivaracetam traversează placenta și este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează, la concentrații similare cu nivelurile plasmatice materne.

Brivaracetam nu a prezentat potențial de dependență la șobolani.

Studii la animalele tinere

La șobolanii tineri, dozele de brivaracetam care determină valori de expunere de 6 până la de 15 ori expunerea clinică la doza maximă recomandată, pe baza ASC, induc reacții adverse asupra dezvoltării (și anume mortalitate, semne clinice, greutate corporală redusă și greutate cerebrală redusă). Nu au existat reacții adverse privind funcția SNC, examenul neuropatologic și examenul histopatologic cerebral. La câinii tineri, modificările induse de brivaracetam, la un nivel de expunere de 6 ori mai mare decât expunerea clinică pe baza ASC, au fost similare cu cele observate la animale adulte. Nu au existat reacții adverse în

niciunul dintre criteriile clinice standard de dezvoltare sau maturizare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (tip 102) (E460)

Hipromeloză 2910 (5mPas) (E464)

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Film

Breluncol 10 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic (E1203)

Carbonat de calciu (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talc (E553b)

Breluncol 25 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic (E1203)

Carbonat de calciu (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talc (E553b)

Oxid negru de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Breluncol 50 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic (E1203)

Carbonat de calciu (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

Breluncol 75 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic (E1203)

Carbonat de calciu (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talc (E553b)

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Breluncol 100 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic (E1203)

Carbonat de calciu (E170)

Macrogol 4000 (E1521)

Talc (E553b)

Oxid negru de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Breluncol este disponibil în blistere din OPA-Al-PVC/Al care conțin 14, 56 sau 100 comprimate filmate sau ambalaje multiple care conțin 168 (3 cutii a câte 56) comprimate filmate sau în blistere perforate cu doze unitare care conțin 14 x 1, 56 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate sau ambalaje multiple care conțin 168 (3 cutii a câte 56 x 1) comprimate filmate.

Breluncol este disponibil și în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) securizat pentru copii, care conțin 60 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16021/2025/01-09
16022/2025/01-09
16023/2025/01-09
16024/2025/01-09
16025/2025/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025