

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abavalex 10 mg potahované tablety
Abavalex 25 mg potahované tablety
Abavalex 50 mg potahované tablety
Abavalex 75 mg potahované tablety
Abavalex 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Abavalex 25 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg brivaracetamu.
Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna tableta obsahuje 101 mg laktózy.

Abavalex 50 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg brivaracetamu.
Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna tableta obsahuje 202 mg laktózy.

Abavalex 75 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg brivaracetamu.
Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna tableta obsahuje 303 mg laktózy.

Abavalex 100 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg brivaracetamu.
Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna tableta obsahuje 404 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Abavalex 10 mg potahované tablety
Bílé až téměř bílé, kulaté a bikonvexní potahované tablety o průměru 5,1 mm.

Abavalex 25 mg potahované tablety
Šedé, oválné a bikonvexní potahované tablety o délce 9,0 mm.

Abavalex 50 mg potahované tablety

Žluté, oválné a bikonvexní potahované tablety o délce 11,8 mm.

Abavalex 75 mg potahované tablety

Světle růžové, oválné a bikonvexní potahované tablety o délce 13,1 mm.

Abavalex 100 mg potahované tablety

Béžové, oválné a bikonvexní potahované tablety o délce 14,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

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

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

**Na základě posouzení potřeby kontroly záchvatů lékařem.

Dospělí

Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg/den nebo 100 mg/den, na základě posouzení potřeby snížení počtu záchvatů lékařem oproti potenciálním nežádoucím účinkům. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno dávkou 100 mg/den na základě posouzení potřeby kontroly záchvatů lékařem. Doporučená udržovací dávka je 100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta může být dávka upravena v rozsahu účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den.

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

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno dávkou až 2 mg/kg/den na základě posouzení potřeby kontroly záchvatů lékařem. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den.

Děti s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno dávkou až 2,5 mg/kg/den na základě posouzení potřeby kontroly záchvatů lékařem. Doporučená udržovací dávka je 2,5 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 5 mg/kg/den.

Vynechaná dávka

Jestliže pacienti zapomenou užít jednu nebo více dávek, doporučuje se užít jednu dávku, jakmile si vzpomenou, a následující dávku vzít v obvyklé době ráno nebo večer. To může zabránit poklesu plazmatické koncentrace brivaracetamu pod účinnou hladinu, a tím opětovnému výskytu záchvatů (*breakthrough seizure*).

Ukončení léčby

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

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

Po 1 týdnu léčby dávkou 50 mg/den se doporučuje v posledním týdnu léčby dávka 20 mg/den.

Zvláštní populace

Starší pacienti (od 65 let)

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Klinická zkušenost u pacientů ≥ 65 let je omezená.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 5.2). Vzhledem k nedostatku údajů se podávání brivaracetamu nedoporučuje u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin, kteří podstupují dialýzu.

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

Porucha funkce jater

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

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučují následující upravené dávky podávané ve 2 dílčích dávkách, s přibližným odstupem 12 hodin ve všech stádiích poruchy funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Věk a tělesná hmotnost	Doporučená počáteční dávka	Doporučená maximální denní dávka
Dospívající a děti s tělesnou hmotností 50 kg	50 mg/den	150 mg/den

nebo vyšší a dospělí		
Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg	1 mg/kg/den	3 mg/kg/den
Děti s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg	1 mg/kg/den	4 mg/kg/den

Pediatrickí pacienti mladší než 2 roky

Účinnost brivaracetamu u pediatrických pacientů mladších než 2 roky nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádné doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Potahované tablety brivaracetamu je nutno užívat perorálně a zapít dostatečným množstvím tekutiny. Lze je užívat s jídlem i bez jídla (viz bod 5.2). Doporučuje se polykat tablety vcelku, jelikož léčivá látka má hořkou chuť. Pacienti, kteří nedokáží spolknout tablety celé nebo pacienti, u kterých nelze dodržet dávku při užití celých tablet, mají použít brivaracetam v jiné lékové formě.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

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

Proto u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných myšlenek a chování a má být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni, aby v případě výskytu známek sebevražedných myšlenek či chování vyhledali lékařskou pomoc. Viz také bod 4.8, pediatrické údaje.

Porucha funkce jater

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o použití brivaracetamu u pacientů s již existující poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

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

U pacientů léčených brivaracetamem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), který může být život ohrožující nebo fatální. V době preskripce mají být pacienti informováni o známkách a příznacích a mají být kvůli kožním reakcím pečlivě sledováni. Pokud se objeví příznaky naznačující tyto reakce, je třeba brivaracetam okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Pomocné látky

Intolerance laktózy

Přípravek Abavalex potahované tablety obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Farmakodynamické interakce

Současná léčba s levetiracetamem

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

Interakce s alkoholem

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

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku brivaracetamu

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

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

Rifampicin

U zdravých subjektů současné podávání silného induktoru enzymů rifampicinu (600 mg/den po dobu 5 dnů) snížilo plochu pod křivkou plasmatických koncentrací brivaracetamu (AUC) o 45 %. Předepisující lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u kterých se zahajuje nebo ukončuje léčba rifampicinem.

Antiepileptika se silnou indukcí enzymů

Plazmatické koncentrace brivaracetamu klesají při současném podávání s antiepileptiky silně indukujícími enzymy (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), ale není nutná žádná úprava dávky (viz tabulka 1).

Jiné induktory enzymů

Očekává se, že jiné silné induktory enzymů (jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou také snížit systémovou expozici brivaracetamu. Proto zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou má být provedeno s opatrností.

Účinek brivaracetamu na jiné léčivé přípravky

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

Studie *in vitro* prokázaly, že brivaracetam vykazuje malou nebo žádnou inhibici izoform CYP450 s výjimkou CYP2C19. Brivaracetam může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C19 (např. lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Při testování *in vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A1/2, ale indukoval CYP3A4 a CYP2B6. Nebyla zjištěna indukce CYP3A4 *in vivo* (viz midazolam výše). Indukce CYP2B6 nebyla zkoumána *in vivo* a brivaracetam může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2B6 (např. efavirenz). *In vitro* studie interakcí k určení potenciálních inhibičních účinků na transportéry vedly k závěru, že nedochází k žádným klinicky významným účinkům s výjimkou OAT3. *In vitro* brivaracetam inhibuje OAT3 s poloviční maximální inhibiční koncentrací 42x vyšší, než je C_{max} při nejvyšší klinické dávce. Brivaracetam v dávce 200 mg/den může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků transportovaných OAT3.

Antiepileptika

Potenciální interakce mezi brivaracetamem (50 mg/den až 200 mg/den) a jinými antiepileptiky byly zkoumány v souhrnné analýze plazmatických lékových koncentrací ze všech studií fáze II-III, v populační farmakokinetické analýze v placebem kontrolovaných klinických studiích fáze II-III a ve vyhrazených studiích lékových interakcí (pro následující antiepileptika: karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a topiramát). Vliv vzájemných interakcí na plazmatickou koncentraci je shrnut v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“ a snížení jako „↓“ plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu času jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „ C_{max} “).

Tabulka 1: Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky

Současně podávané antiepileptikum	Vliv antiepileptika na koncentraci brivaracetamu v plazmě	Vliv brivaracetamu na koncentraci antiepileptika v plazmě
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	karbamazepin – žádný karbamazepin-epoxid ↑ (viz níže) není nutná žádná úprava dávky
Klobazam	žádné údaje	žádný
Klonazepam	žádné údaje	žádný
Lacosamid	žádné údaje	žádný
Lamotrigin	žádný	žádný
Levetiracetam	žádný	žádný
Oxkarbazepin	žádný	žádný (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný
Fenytoin	AUC 21 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	Žádný ^a AUC 20 % ↑ ^a C_{max} 20 % ↑
Pregabalin	žádné údaje	žádný
Topiramát	žádný	žádný
Kyselina valproová	žádný	žádný

Zonisamid	žádné údaje	žádný
-----------	-------------	-------

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

Karbamazepin

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

Perorální antikoncepce

Současné podávání brivaracetamu (100 mg/den) spolu s perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg) neovlivňovalo farmakokinetiku žádné z látek. Když byl brivaracetam současně podáván v dávce 400 mg/den (dvojnásobek doporučené maximální denní dávky) s perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol (0,03 mg) a levonorgestrel (0,15 mg), bylo pozorováno snížení AUC estrogenu o 27 % a snížení AUC progestinu o 23 %, a to bez dopadu na supresi ovulace. Obecně nenastala žádná změna v profilech koncentrací v čase u endogenních markerů estradiolu, progesteronu, luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

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

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a s antiepileptiky obecně

U všech antiepileptik bylo prokázáno, že mezi potomky žen léčených s epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší, než je přibližně 3% výskyt malformací v běžné populaci. V léčené populaci byl pozorován nárůst malformací při polyterapii, ale rozsah, za který odpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Přerušování antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

Riziko spojené s brivaracetamem

K dispozici je omezené množství údajů o použití brivaracetamu u těhotných žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o placentárním přenosu u člověka, ale brivaracetam rychle prochází placentou u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní potenciál brivaracetamu (viz bod 5.3).

Brivaracetam byl používán v klinických studiích jako přídatná terapie a když byl užíván společně s karbamazepinem, vedl v závislosti na dávce k nárůstu koncentrace aktivního metabolitu, karbamazepin-epoxidu (viz bod 4.5). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k určení klinického významu tohoto účinku v těhotenství.

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

Kojení

Brivaracetam se vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání brivaracetamu, přičemž je třeba zhodnotit přínos léčivého přípravku pro matku. V případě současného podávání brivaracetamu a karbamazepin-epoxidu se může vylučované množství karbamazepin-epoxidu do mateřského mléka zvýšit. Není k dispozici dostatek údajů k určení klinického významu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku brivaracetamu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl při léčbě brivaracetamem pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti zaznamenat somnolenci, závratě nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem (CNS). Pacientům je nutno doporučit neřít vozidlo ani neobsluhovat jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se neseznámí s účinky brivaracetamu na jejich schopnost vykonávat tyto aktivity.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (>10 %) při léčbě brivaracetamem byly somnolence (14,3 %) a závrať (11,0 %). Byly obvykle mírné až střední intenzity. Somnolence a únava byly hlášeny s vyšší incidencí při zvyšující se dávce.

Frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly 3,5 %, 3,4 % a 4,0 % u pacientů randomizovaných k užívání brivaracetamu v příslušné dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a 1,7 % pro pacienty randomizované k užívání placebo. Nežádoucím účinkem, který vedl nejčastěji k ukončení léčby brivaracetamem, byly závrať (0,8 %) a konvulze (0,8 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě přehledu bezpečnostní databáze ze tří placebem kontrolovaných studií s fixní dávkou u subjektů ve věku \geq 16 let a z postmarketingového sledování, uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté (\geq 1/10), časté (\geq 1/100 až < 1/10), méně časté (\geq 1/1 000 až < 1/100) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	časté	chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	neutropenie
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivní reakce typu I

Poruchy metabolismu a výživy	časté	snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	časté	deprese, anxieta, insomnie, iritabilita
	méně časté	sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost
Poruchy nervového systému	velmi časté	závrať, somnolence
	časté	konvulze, vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	infekce horních cest dýchacích, kašel
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení, zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava

⁽¹⁾ Nežádoucí účinky hlášené na základě postmarketingového sledování.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie byla hlášena u 0,5 % (6/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0 % (0/459) pacientů s placebem. Čtyři z těchto subjektů měly snížený počet neutrofilů ve výchozím stavu a po zahájení léčby brivaracetamem došlo k dalšímu snížení počtu neutrofilů. Žádný z těchto 6 případů neutropenie nebyl závažný, nevyžadoval speciální léčbu ani nevedl k ukončení léčby brivaracetamem a žádný neměl přidružené infekce.

Sebevražedné myšlenky byly hlášeny u 0,3 % (3/1099) pacientů s brivaracetamem a u 0,7 % (3/459) pacientů s placebem. V krátkodobých klinických studiích s brivaracetamem u pacientů s epilepsií nedošlo k žádnému případu dokonané sebevraždy a sebevražedného pokusu, nicméně oboje bylo hlášeno v otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

V průběhu klinického vývoje byly hlášeny reakce podobné časným hypersenzitivním reakcím typu I u malého počtu pacientů s brivaracetamem (9/3022).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí ve věku od 1 měsíce odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V otevřených, nekontrolovaných, dlouhodobých studiích byly sebevražedné myšlenky hlášeny u 4,7 % pediatrických pacientů hodnocených od 6 let dále (častěji u dospívajících) v porovnání s 2,4 % případů u dospělých a poruchy chování byly hlášeny u 24,8 % pediatrických pacientů v porovnání s 15,1 % u dospělých. Většina příhod byla mírná nebo středně intenzivní, nebyla závažná a nevedla k vysazení hodnoceného léku. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným u dětí byla psychomotorická hyperaktivita (4,7 %).

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

Starší pacienti:

Ze 130 starších subjektů zahrnutých do fáze II/III vývojového programu brivaracetamu (44 s epilepsií)

bylo 100 ve věku 65-74 let a 30 ve věku 75-84 let. Bezpečnostní profil u starších pacientů se zdá být podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Je k dispozici omezená klinická zkušenost s předávkováním brivaracetamem u člověka. U zdravých subjektů, které užily jednotlivou dávku 1400 mg brivaracetamu, byla hlášena somnolence a závrať. Po uvedení přípravku na trh byly po předávkování brivaracetamem hlášeny tyto nežádoucí účinky: nauzea, vertigo, porucha rovnováhy, úzkost, únava, podrážděnost, agresivita, insomnie, deprese a sebevražedné myšlenky. Nežádoucí účinky spojené s předávkováním brivaracetamem obecně odpovídaly známým nežádoucím účinkům.

Léčba předávkování

Není k dispozici žádná specifická antidotum pro předávkování brivaracetamem. Léčba předávkování zahrnuje obecná podpůrná opatření. Protože se močí vylučuje méně než 10 % brivaracetamu, neočekává se, že hemodialýza významně zvýší clearance brivaracetamu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX23

Mechanismus účinku

Brivaracetam vykazuje vysokou a selektivní afinitu k 2A proteinu synaptických vezikul (SV2A), transmembránovému glykoproteinu nacházejícímu se na presynaptické úrovni v neuronech a v endokrinních buňkách. Ačkoli přesnou roli tohoto proteinu je ještě nutno objasnit, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů. Má se za to, že vazba na SV2A představuje primární mechanismus antikonvulzivního účinku brivaracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost brivaracetamu při přídatné terapii parciálních záchvatů (partial onset seizures-POS) byla stanovena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích s fixní dávkou u subjektů ve věku od 16 let. Denní dávka brivaracetamu se v těchto studiích pohybovala v rozsahu 5 až 200 mg/den. Všechny studie začínaly základní periodou trvající 8 týdnů, následovanou 12 týdnů trvající léčebnou periodou bez titrace ve smyslu zvyšování dávky. 1558 pacientů dostávalo lék ze studie, z toho 1099 dostávalo brivaracetam. Kritéria pro zařazení do studie vyžadovala, aby měli pacienti nekontrolované parciální záchvaty navzdory léčbě

buď 1, nebo 2 současně podávanými antiepileptiky. Bylo požadováno, aby pacienti prodělali přinejmenším 8 parciálních záchvatů během základní periody. Primárními cílovými parametry u studie fáze III bylo procento snížení frekvence POS oproti placebo a poměr respondérů s dosaženou 50% odpovědí založený na 50% snížení frekvence POS od výchozího stavu.

Nejčastěji užívanými antiepileptiky na začátku studie byly karbamazepin (40,6 %), lamotrigin (25,2 %), valproát (20,5 %), oxkarbazepin (16,0 %), topiramát (13,5 %), fenytoin (10,2 %) a levetiracetam (9,8 %). Medián výchozí frekvence záchvatů napříč 3 studiemi byl 9 záchvatů během 28 dní. Pacienti měli epilepsii v průměru přibližně 23 let.

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

Tabulka 2: Výsledky účinnosti pro frekvenci parciálních záchvatů během 28 dní

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

n = randomizovaní pacienti, kteří dostali nejméně 1 dávku hodnoceného léku

~ dávka nebyla hodnocena

*statisticky významné

⁽¹⁾ Přibližně 20 % pacientů dostávalo současně levetiracetam

⁽²⁾ Primární výsledek pro studii N01252 nedosáhl statistické významnosti na základě sekvenčního zkoušení.

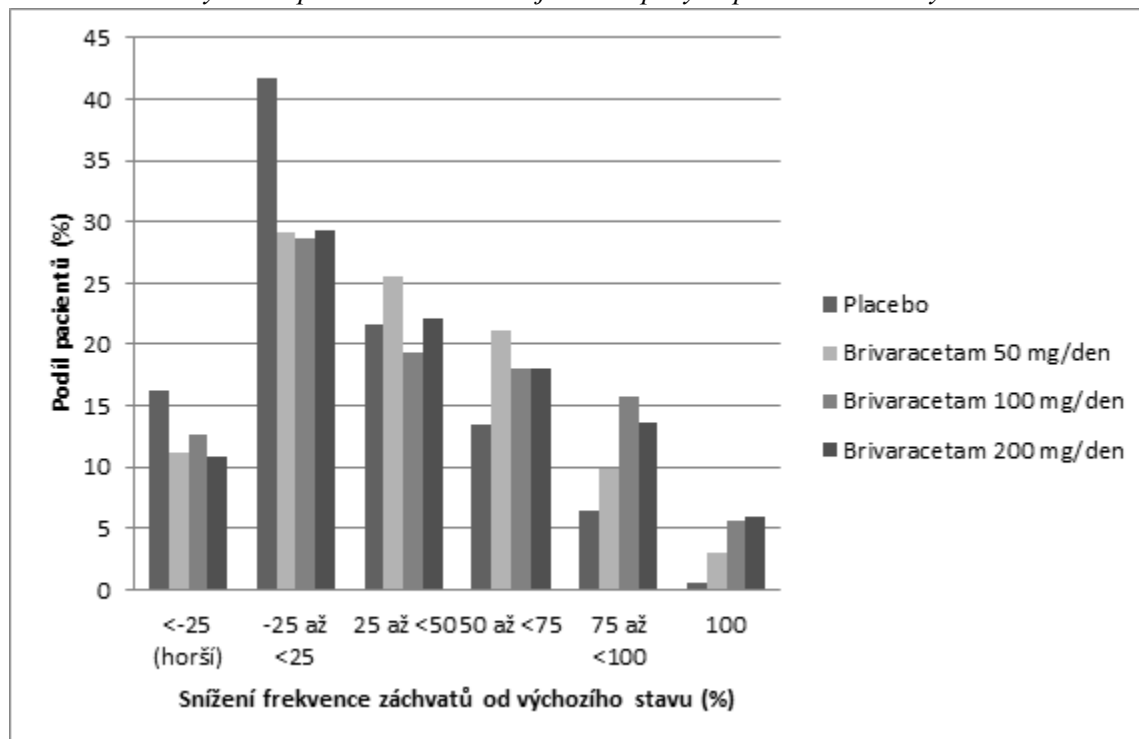
Dávka 100 mg/den byla nominálně významná.

V klinických studiích bylo vyšší snížení frekvence záchvatů oproti placebo při dávce 100 mg/den než při dávce 50 mg/den. Na rozdíl od na dávce závislého zvýšení výskytu somnolence a únavy, měl brivaracetam v dávce 50 mg/den a 100 mg/den podobný bezpečnostní profil včetně nežádoucích účinků se vztahem k CNS a při dlouhodobém užívání.

Obrázek 1 ukazuje procento pacientů (s výjimkou pacientů současně užívajících levetiracetam) podle kategorie snížení frekvence POS během 28 dní od výchozího stavu ve všech 3 studiích. Pacienti s více než 25% zvýšením parciálních záchvatů jsou uvedeni zcela nalevo jako „horší“. Pacienti se zlepšením procentuálního snížení frekvence POS od výchozího stavu jsou uvedeni ve 4 kategoriích napravo. Procento pacientů s nejméně 50% snížením četnosti záchvatů bylo 20,3 %, 34,2 %, 39,5 %, a 37,8 %

pro placebo, 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den (v tomto pořadí).

Obrázek 1: Podíl pacientů s brivaracetamem a placebem podle kategorie odpovědi záchvatů po dobu 12 týdnů napříč všemi třemi dvojitě zaslepenými pivotními klinickými studiemi



V souhrnné analýze tří pivotních klinických studií nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti (měřené jako podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence záchvatů, 50% responder rate) v rozmezí dávek 50 mg/den až 200 mg/den, když je brivaracetam kombinován s antiepileptiky vyvolávajícími nebo nevyvolávajícími indukci enzymů.

V klinických studiích dosáhlo stavu bez záchvatů 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) a 4,0 % (10/249) pacientů s brivaracetamem v dávkách odpovídající 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den, a to během léčebné periody v trvání 12 týdnů ve srovnání s 0,5 % (2/418) pacientů s placebem.

Zlepšení v mediánu procentuálního snížení frekvence záchvatů od začátku léčby za 28 dní bylo pozorováno u pacientů s typem záchvatů IC (sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty) ve výchozím stavu léčených brivaracetamem, 66,6 % (n=62), 61,2 % (n=100) a 82,1 % (n=75) z pacientů s brivaracetamem v odpovídající dávce 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den ve srovnání s placebem 33,3 % (n=115).

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

Léčba levetiracetamem

Ve 2 randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III byl levetiracetam podáván jako současně podávané antiepileptikum asi u 20 % pacientů. Ačkoli je počet subjektů limitován, nebyl u pacientů, kteří současně užívali levetiracetam, pozorován žádný přínos brivaracetamu oproti placebu, který by reflektoval kompetici na vazebném místě SV2A. Nebyly zjištěny žádné další okolnosti týkající se bezpečnosti a snášenlivosti.

Ve třetí studii předem specifikovaná analýza prokázala účinnost vůči placebu pro dávky 100 mg/den a 200 mg/den u pacientů s předchozím užíváním levetiracetamu. Nižší účinnost pozorovaná u těchto

pacientů ve srovnání s pacienty neužívajícími levetiracetam byla pravděpodobně důsledkem vyššího počtu použitých předchozích antiepileptik a vyšší výchozí hodnoty frekvence záchvatů.

Starší pacienti (od 65 let)

Tři pivoťní dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studie zahrnovaly 38 starších pacientů ve věku mezi 65 a 80 roky. Třebaže jsou údaje omezené, účinnost byla srovnatelná s účinností u mladších subjektů.

Otevřené prodloužené studie

Napříč všemi studiemi bylo zahrnuto do dlouhodobých otevřených prodloužených studií 81,7 % pacientů, kteří dokončili randomizované studie. Od vstupu do randomizovaných studií bylo 5,3 % subjektů s brivaracetamem po dobu 6 měsíců (n=1500) bez záchvatů ve srovnání s 4,6 % a 3,7 % u subjektů exponovaných po dobu odpovídající 12 měsíců (n=1188), resp. 24 měsíců (n=847).

Nicméně protože vysoký podíl subjektů (26 %) přerušil léčbu v otevřených studiích kvůli nedostatečné účinnosti, mohlo dojít ke zkreslení (selekční bias), protože subjekty, které zůstaly ve studii, reagovaly lépe než ty, které předčasně ukončily.

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

Pediatrická populace

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

Dlouhodobá, nekontrolovaná, otevřená studie hodnotící bezpečnost zahrnovala děti (ve věku od 1 měsíce do méně než 16 let), které pokračovaly v léčbě po dokončení farmakokinetické studie (viz bod 5.2), děti, které pokračovaly v léčbě po dokončení i.v. (intravenózní) studie bezpečnosti, a děti zařazené přímo do studie hodnotící bezpečnost. Děti, které byly zařazené přímo, dostávaly počáteční dávku brivaracetamu 1 mg/kg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti se dávka zvýšila až na 5 mg/kg/den zdvojnásobením dávky v týdenních intervalech. Žádné dítě nedostalo vyšší dávku než 200 mg/den. U dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší byla počáteční dávka brivaracetamu 50 mg/den a v závislosti na odpovědi a snášenlivosti byla dávka zvýšena až na maximální dávku 200 mg/den s týdenním zvýšením dávky o 50 mg/den.

Ze souhrnných údajů z otevřených studií hodnotících bezpečnost a farmakokinetiku dostalo 186 dětí s parciálními záchvaty ve věku od 1 měsíce do < 16 let v přídatné terapii brivaracetam, z nichž 149 bylo léčeno po dobu ≥ 3 měsíce, 138 po dobu ≥ 6 měsíců, 123 po dobu ≥ 12 měsíců, 107 po dobu ≥ 24 měsíců a 90 po dobu ≥ 36 měsíců.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam ve formě potahovaných tablet, perorálního roztoku a roztoku pro intravenózní injekci vykazuje identickou AUC, zatímco maximální plazmatická koncentrace je mírně vyšší po intravenózním podání. Brivaracetam vykazuje lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuální variabilitou a dále úplnou absorpci, nízkou vazbu na proteiny, renální exkreci po rozsáhlé biotransformaci a farmakologicky inaktivní metabolity.

Absorpce

Brivaracetam je rychle a úplně absorbován po perorálním podání a absolutní biologická dostupnost je přibližně 100 %. Medián t_{max} pro tablety užití bez jídla je 1 hodina (rozsah t_{max} je 0,25 až 3 h).

Současné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuků zpomalilo rychlost absorpce (medián t_{max} 3 h) a snížilo maximální plazmatickou koncentraci (37% pokles) brivaracetamu, přičemž rozsah absorpce zůstal nezměněn.

Distribuce

Brivaracetam se slabě váže ($\leq 20\%$) na plazmatické proteiny. Distribuční objem je 0,5 l/kg, což je hodnota blízká celkovému množství tělesné vody.

Buněčné membrány jsou pro brivaracetam vysoce permeabilní z důvodu jeho lipofilie (log P).

Biotransformace

Brivaracetam je primárně metabolizován hydrolýzou své amidové části za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (přibližně 60 % eliminace) a sekundárně hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (přibližně 30 % eliminace). Hydrolýza amidové části vedoucí ke vzniku metabolitu povahy karboxylové kyseliny (34 % dávky v moči) je podporována jaterní a mimojaterní amidázou. *In vitro* je hydroxylace brivaracetamu zprostředkována v první řadě CYP2C19. Oba metabolity jsou dále metabolizovány za vzniku běžné hydroxylované kyseliny vznikající převážně hydroxylací postranního propylového řetězce metabolitu karboxylové kyseliny (zprostředkována hlavně CYP2C9). *In vivo* u jedinců s neúčinnou mutací CYP2C19 se tvorba hydroxymetabolitu snižuje 10x, zatímco samotný brivaracetam se zvyšuje o 22 % nebo 42 % u jedinců s jednou nebo s oběma mutovanými alelami. Tři metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Eliminace

Brivaracetam je eliminován primárně metabolizací a vylučováním močí. Více než 95 % dávky včetně metabolitů se vylučuje do moči během 72 hodin po požití. Méně než 1 % dávky se vylučuje stolicí a méně než 10 % brivaracetamu se vylučuje beze změny močí. Terminální plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 9 hodin. Celková plazmatická clearance byla u pacientů odhadnuta na 3,6 l/hod.

Linearita

Farmakokinetika je úměrná dávce od 10 do nejméně 600 mg.

Interakce s léčivými přípravky

Brivaracetam je eliminován více cestami, včetně vylučování ledvinami, hydrolýzou nezávislou na CYP a oxidací zprostředkovanou CYP. *In vitro* brivaracetam není u člověka substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp), proteinů vícečetné lékové rezistence (MRP – *multidrug resistance proteins*) 1 a 2 a pravděpodobně ani polypeptidového transportéru organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3.

Testy *in vitro* ukázaly, že metabolismus brivaracetamu nemá být významně ovlivněn žádným inhibítorem CYP (např. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4).

Brivaracetam *in vitro* nebyl inhibítozem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, ani transportéru P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OCT1 v klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* brivaracetam neindukoval CYP1A2.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (od 65 let)

Ve studii u starších pacientů (ve věku 65 až 79 let; s clearance kreatininu 53 až 98 ml/min/1,73 m²), kteří užívali brivaracetam v dávce 400 mg/den s podáváním 2x denně, byl plazmatický poločas brivaracetamu 7,9 hodiny u skupiny ve věku 65 až 75 let a 9,3 hodiny u skupiny >75 let. Plazmatická clearance rovnovážného stavu brivaracetamu byla podobná (0,76 ml/min/kg) jako u mladých zdravých mužů (0,83 ml/min/kg) (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Studie u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m² bez nutnosti dialýzy) odhalila, že plazmatická AUC brivaracetamu byla středně zvýšená (+21 %) v porovnání se zdravými subjekty zatímco AUC kyseliny, hydroxymetabolitu a metabolitu hydroxykyseliny byly zvýšeny 3x, 4x, a 21x (v uvedeném pořadí). Renální clearance těchto neaktivních metabolitů byla snížena 10x. Metabolit hydroxykyseliny v neklinických studiích nevyvolal žádné obavy ze strany bezpečnosti. Brivaracetam nebyl hodnocen u pacientů podstupujících hemodialýzu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

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

Tělesná hmotnost

Byl odhadnut 40% pokles plazmatické koncentrace ustáleného stavu v rozsahu tělesné hmotnosti od 46 kg do 115 kg. To však není považováno za klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice brivaracetamu.

Pohlaví

Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice brivaracetamu mezi pohlavími.

Rasa

Farmakokinetika brivaracetamu nebyla významně ovlivněna rasou (kavkazská, asijská) při populačním farmakokinetickém modelování u pacientů s epilepsií. Počet pacientů s jiným etnickým pozadím byl omezený.

Farmakokinetické/ farmakodynamické vztahy

EC₅₀ (plazmatická koncentrace brivaracetamu odpovídající 50 % maximálního účinku) byla odhadnuta na 0,57 mg/l. Tato plazmatická koncentrace je mírně nad mediánem expozice po podávání brivaracetamu v dávkách 50 mg/den. Další snížení frekvence záchvatů se dostavuje při zvýšení dávky na 100 mg/den a dosahuje plató při dávce 200 mg/den.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii s třítydenním obdobím hodnocení a týdenní fixní třístupňovou titrací ve smyslu zvyšování dávky s použitím perorálního roztoku brivaracetamu bylo hodnoceno 99 subjektů ve věku od 1 měsíce do < 16 let. Brivaracetam byl podáván v týdenních zvyšujících se dávkách přibližně

1 mg/kg/den, 2 mg/kg/den a 4 mg/kg/den. Všechny dávky byly upraveny podle tělesné hmotnosti a nepřekročily maximální dávku 50 mg/den, 100 mg/den a 200 mg/den. Po ukončení období hodnocení mohly být subjekty způsobilé pro vstup do dlouhodobého následného sledování, kde pokračovaly se svou poslední podávanou dávkou (viz bod 4.8). Bylo prokázáno, že plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce ve všech věkových skupinách. Populační farmakokinetické modelování bylo provedeno na základě údajů o plazmatické koncentraci sesbíraných v 3týdenní farmakokinetické studii a probíhající navazující dlouhodobé studii. Do analýzy bylo zařazeno 232 pediatrických pacientů s epilepsií ve věku od 2 měsíců do 17 let. Analýza ukázala, že dávka 5,0 (tělesná hmotnost 10 – 20 kg) a 4,0 mg/kg/den (tělesná hmotnost 20 – 50 kg) vede ke stejné průměrné plazmatické koncentraci ustáleného stavu jako u dospělých užívajících 200 mg/den. Odhadovaná plazmatická clearance byla 0,96 l/h u dětí s tělesnou hmotností 10 kg, 1,61 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 2,18 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 3,19 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých pacientů (s tělesnou hmotností 70 kg) odhadnuta na 3,58 l/h. V současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve farmakologických studiích bezpečnosti měly převládající účinky souvislost s CNS (zejména přechodná deprese CNS a snížení spontánní lokomoční aktivity) a byly pozorovány při násobcích (vyšších než 50x) farmakologicky aktivní dávky brivaracetamu 2 mg/kg. Učení a funkce paměti nebyly neovlivněny.

Nálezy nepozorované v klinických studiích, ale pozorované v toxikologických studiích s opakovaným podáváním u psů v podobné expozici ke klinické plazmatické AUC, byly hepatotoxické účinky (zejména porfyrie). Toxikologické údaje shromážděné o brivaracetamu a o strukturálně příbuzných sloučeninách ale ukazují, že jaterní změny se u psů vyvinuly působením mechanismů, které nejsou pro člověka relevantní. Žádné nežádoucí změny jater nebyly pozorovány u potkanů a opic při dlouhodobém podávání brivaracetamu s expozicí jasně převyšující AUC expozici 5 až 42x. CNS příznaky u opic (pády, ztráta rovnováhy, těžkopádné pohyby) se vyskytly u 64násobků klinické C_{max} . Tyto účinky byly méně patrné v průběhu času.

Studie genotoxicity neodhalily žádnou mutagenní nebo klastogenní aktivitu. Studie kancerogenity neprokázaly žádný onkogenní potenciál u potkanů, zatímco zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů u myších samců je považován za důsledek negenotoxického fenoménu, známého u hlodavců, jehož mechanismus účinku se vztahuje k indukci jaterních enzymů, podobnou jako po fenobarbitalu.

Brivaracetam neovlivnil fertilitu samic ani samců, neprokázal se žádný teratogenní potenciál u potkanů nebo králíků. Embryotoxicita byla pozorována u králíků při dávce brivaracetamu toxické pro matky s expozicí 8x vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce.

U potkanů bylo prokázáno, že brivaracetam snadno přestupuje transplacentárně a je vylučován do mateřského mléka u laktujících samic potkanů v koncentracích podobným maternálním plazmatickým koncentracím.

Brivaracetam u potkanů neprokázal žádný potenciál k závislosti.

Studie u juvenilních zvířat

U juvenilních potkanů hladiny expozice brivaracetamu 6-15násobně vyšší než klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce vyvolávaly vývojové nežádoucí účinky (např. mortalitu, klinické projevy, snížení tělesné hmotnosti a pokles hmotnosti mozku). Neobjevily se žádné nežádoucí účinky na funkce CNS, ani na neuropatologické a histopatologické vyšetření mozku. U juvenilních psů byly brivaracetamem indukované změny spojené s 6násobným zvýšením hladin AUC, podobným změnám

pozorovaným u dospělých zvířat. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve standardních ukazatelích vývoje nebo maturace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tablety

Monohdrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Laktóza

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Abavalex 10 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

Mastek (E 553b)

Abavalex 25 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

Mastek (E 553b)

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Abavalex 50 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

Mastek (E 553b)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Abavalex 75 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

Mastek (E 553b)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Abavalex 100 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

Mastek (E 553b)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Abavalex 10 mg potahované tablety

Al/PVC/PVdC neprůhledný blistr obsahující 14, 20, 56, 60, 70 a 168 potahovaných tablet

Abavalex 25 mg potahované tablety

Al/PVC/PVdC neprůhledný blistr obsahující 14, 20, 56, 60, 70 a 168 potahovaných tablet

Abavalex 50 mg potahované tablety

Al/PVC/PVdC neprůhledný blistr obsahující 14, 20, 56, 60, 70 a 168 potahovaných tablet

Abavalex 75 mg potahované tablety

Al/PVC/PVdC neprůhledný blistr obsahující 14, 20, 56, 60, 70 a 168 potahovaných tablet

Abavalex 100 mg potahované tablety

Al/PVC/PVdC neprůhledný blistr obsahující 14, 20, 56, 60, 70 a 168 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Abavalex 10 mg potahované tablety:	21/162/24-C
Abavalex 25 mg potahované tablety:	21/163/24-C
Abavalex 50 mg potahované tablety:	21/164/24-C
Abavalex 75 mg potahované tablety:	21/165/24-C
Abavalex 100 mg potahované tablety:	21/166/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 12. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 12. 2025