

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Brytyn 50 mg filmom obložene tablete Brytyn 100 mg filmom obložene tablete

(brivaracetam)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Brytyn ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Brytyn.

Detaljne upute o primjeni lijeka Brytyn, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Brytyn i za što se koristi?

Brytyn je generički lijek što znači da je esencijalno sličan referentnom lijeku *Briviact film-coated tablet* koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Brytyn se koristi u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2 godine za liječenje jedne vrste epilepsije s djelomičnim napadajima uz sekundarnu generalizaciju ili bez nje. Parcijalni napadaji su napadaji koji započinju tako da zahvaćaju samo jednu stranu mozga. Ti se parcijalni napadaji mogu proširiti i zahvatiti veća područja na obje strane mozga te se to naziva sekundarnom generalizacijom.

Kako djeluje Brytyn?

Brytyn sadrži djelatnu tvar brivaracetam, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju antiepileptici. Antiepileptici su lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije.

Kako se primjenjuje Brytyn?

Brytyn su filmom obložene tablete te se trebaju progutati cijele, uz čašu vode. Liječnik određuje odgovarajuću dnevnu dozu za svakog bolesnika. Dnevna doza se uzima u dvije jednako podijeljene doze, u razmaku od oko 12 sati.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Brytyn?

Budući da je Brytyn generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku *Briviact*. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Brytyn?

Budući da je Brytyn generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Brytyn može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Brytyn odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Brytyn odgovarajuće farmaceutске kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Briviact*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Brytyn veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18. i 136/25.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Brytyn?

Kako bi se osiguralo da se Brytyn koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Brytyn

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Brytyn 50 mg filmom obložene tablete i Brytyn 100 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj izdano je 11. veljače 2026. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Brytyn, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji put revidiran u travnju 2026.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Brytyn 50 mg filmom obložene tablete
Brytyn 100 mg filmom obložene tablete
(brivaracetam)

Datum: Travanj 2026.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Brytyn 50 mg filmom obložene tablete i Brytyn 100 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 11. veljače 2026. godine.

Brytyn je indiciran kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih nastupa napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih bolesnika, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji boluju od epilepsije.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u ovom lijeku je brivaracetam. Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A*, SV2A), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na presinaptičkoj razini u neuronima i endokrinim stanicama. Iako točnu ulogu tog proteina tek treba razjasniti, pokazalo se da on modulira egzocitozu neuroprijenosnika. Vjeruje se da je vezivanje za SV2A primarni mehanizam kojim brivaracetam ostvaruje svoje antikonvulzivno djelovanje.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Brytyn 50 mg filmom obložene tablete i Brytyn 100 mg filmom obložene tablete izdano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18. i 136/25.). Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da su predmetni lijekovi generički lijekovi referentnih lijekova *Briviact 50 mg film-coated tablet* i *Briviact 100 mg film-coated tablet*, nositelja odobrenja UCB Pharma S.A., koji je prvi put odobren u Europskoj uniji 2016. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Brytyn 50 mg filmom obložene tableta sadrži 50 mg brivaracetama, a jedna Brytyn 100 mg filmom obložene tablete sadrži 100 mg brivaracetama.

Pakiranje lijeka sadrži 56 filmom obloženih tableta u Aluminij-OPA/Alu/PVC blisterima, u kutiji ili 60 filmom obloženih tableta u bijelim bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, u kutiji.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su laktoza hidrat; mikrokristalična celuloza (E460); hipromeloza (E464); umrežena karmelozanatrij; koloidni bezvodni silicijev dioksid; magnezijev stearat. Pomoćne tvar u film ovojnici su poli(vinilni alkohol) (E1203); kalcijev karbonat (E170); makrogol (E1521), talk (E533b); žuti željezov oksid (E172) i samo kod tableta od 100 mg: crni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar brivaracetam je opisana u Europskoj farmakopeji.

Brivaracetam je bijeli do gotovo bijeli prašak, vrlo lako topljiv do lako topljiv u vodi i u bezvodnom etanolu, gotovo netopljiv u heptanu.

Za djelatnu tvar brivaracetam korištena je ASMF (engl. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar brivaracetam je odgovarajući te je usklađen sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari i važećom Ph. Eur. monografijom. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za više serija brivaracetama. Svi dobiveni rezultati su unutar granica postavljenih zahtjevom kakvoće i međusobno su usporedivi.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period ponovnog testiranja djelatne tvari nakon 24 mjeseca, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku (*retest period*).

II.3 Lijek

Brytyn 50 mg filmom obložene tablete su žute, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 14,3 mm x 5,6 mm, s utisnutom oznakom „50“ na jednoj strani.

Brytyn 100 mg filmom obložene tablete su zelene, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 17,1 mm x 7,1 mm, s utisnutom oznakom „100“ na jednoj strani.

Formulacija lijeka Brytyn temeljena je na formulaciji referentnog lijeka *Briviact film-coated tablet*. Razvoj lijeka je odgovarajuće opisan. Lijek je razvijen u 5 jačina (10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg i 100 mg), ali su za Hrvatsku prijavljene samo jačine od 50 mg i 100 mg. U sastavu tableta nalaze se uobičajene pomoćne tvari Ph.Eur. kakvoće.

Ispitivanje bioekvivalencije provedeno je s Brytyn 100 mg filmom obloženim tabletama u odnosu na istu jačinu referentnog lijeka *Briviact* u uvjetima natašte. Kao potpora ispitivanju priloženi su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari ispitivanog i referentnog lijeka te je zaključeno da su profili slični u sva tri medija (pH 1,0, pH 4,5 i pH 6,8). Za jačinu od 50 mg je zatraženo izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) na temelju dostavljenih usporednih profila oslobađanja djelatne tvari između jačina 100 mg i 50 mg u tri medija (pH 1,0, pH 4,5 i pH 6,8). Priloženi usporedni profili oslobađanja su slični čime je potvrđena opravdanost izuzeća ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 50 mg.

Proizvodni postupak je standardni postupak koji je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti te sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za predmetni farmaceutski oblik.

Analitičke metode za ispitivanje lijeka odgovarajuće su opisane i validirane.

Priloženi su rezultati ispitivanja prema predloženom zahtjevu kakvoće za po tri serije lijeka svake jačine. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće i međusobno usporedivi.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 3 godine bez posebnih uvjeta čuvanja. Priloženi su i rezultati ispitivanja fotostabilnosti gdje je utvrđeno da lijek nije osjetljiv na svjetlo.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva brivaracetama su dobro poznata. Budući da je brivaracetama dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je odgovarajući.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je procjenu rizika za okoliš za djelatnu tvar brivaracetam u skladu s revidiranom ERA smjernicom (*EMA/CHMP/SWP/4447/00 Rev.1 corr**). Eksperimentalno određeni koeficijent raspodjele oktanol/voda ($\log K_{ow}$) iznosi 1,5 te je niži od granične vrijednosti (4,5), slijedom čega nisu potrebna daljnja PBT ispitivanja niti ispitivanja sekundarnog trovanja. Izračunata predviđena koncentracija u površinskim vodama ($PEC_{sw} = 0,1 \mu g/L$) premašuje graničnu vrijednost ($0,01 \mu g/L$) te je potrebno provođenje faze II procjene rizika. U skladu s ERA smjernicom, u fazi II je podnositelj diskutirao primjenjivost metodologije ERA studija provedenih za referentni lijek u kontekstu zahtjeva nove ERA smjernice te je znanstveno obrazložio da su zaključci referentne ERA-e i dalje relevantni i primjenjivi na predmetni generički lijek. Na temelju dostupnih podataka ne očekuje se rizik za okoliš povezan s primjenom lijeka Brytyn u predloženoj indikaciji. U tu svrhu, prikladne mjere upozorenja uvrštene su u tekstovima informacija o lijeku.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Brytyn 100 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Briviact 100 mg film-coated tablet* nositelja odobrenja UCB Pharma S.A. s tržišta Grčke u zdravih ispitanika u uvjetima natašte. S obzirom na to da je u ispitivanju korištena najveća jačina ispitivanog lijeka od 100 mg, da se radi o farmaceutskom obliku s trenutnim oslobađanjem, da se prema SmPC-u referentnog lijeka tableta uzima neovisno o hrani te da je farmakokinetika brivaracetama linearna, ispitivanje bioekvivalencije provedeno u uvjetima natašte smatra se prihvatljivim i u skladu sa smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (engl. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr***).

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije, bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 100 mg, dok je za jačinu lijeka od 50 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom (jačine su proizvedene jednakim proizvodnim postupkom, kvalitativni sastav različitih jačina je isti te kvantitativno proporcionalan, farmakokinetika brivaracetama je linearna u rasponu doza).

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačine 100 mg i niže jačine ispitivanog lijeka 50 mg, kao i bio-serije ispitivanog i referentnog lijeka u tri različita medija. Dokazana je sličnost profila oslobađanja za jačinu 100 mg s referentnim lijekom. Također, obzirom da su profili oslobađanja jačina 100 mg i 50 mg slični u svim ispitivanim medijima u uvjetima sukladno smjernici, zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) je prihvaćen te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenog s jačinom lijeka od 100 mg mogu ekstrapolirati na jačinu lijeka od 50 mg.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, unakrsno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioekvivalencije jednom dozom u uvjetima bez hrane između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 100 mg s periodom ispiranja (*wash-out*) od 5 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 100 zdravih odraslih muških ispitanika, a ispitivanje je završilo 93 ispitanika koji su uključeni u statističku i farmakokinetičku analizu.

Ispitanicima je u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi do 48 sati nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar brivaracetam. Tijekom ispitivanja nije bilo kritičnih devijacija koje bi utjecale na ishode ispitivanja. Analitička metoda odgovarajuće je validirana te se smatra robusnom i pouzdanom za analizu uzoraka predmetnog ispitivanja. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke evaluacije su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina $\pm$ SD, $t_{\max}$ (median, raspon):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani liječ	36151,258 ($\pm$ 5743,0881)	37227,616 ($\pm$ 6228,0172)	2893,758 ($\pm$ 576,9885)	1,000 (0,25, 5,00)
Referentni liječ	36758,268 ($\pm$ 5928,7672)	37888,584 ($\pm$ 6419,9820)	3067,980 ($\pm$ 688,8760)	0,750 (0,25, 3,50)
*Omjer (90 % CI)	98,40 (97,65% - 99,16%)	-	94,76 (91,38% - 98,27%)	-
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-t} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka za brivaracetam

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00 % te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan*, RMP)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Brytyn.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, a koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Brytyn 50 mg filmom obložene tablete i Brytyn 100 mg filmom obložene tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnih lijekova *Briviact 50 mg film-coated tablet* i *Briviact 100 mg film-coated tablet* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Brytyn i referentnog lijeka jačine 100 mg te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 50 mg i 100 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Brytyn s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Brytyn 50 mg filmom obložene tablete i Brytyn 100 mg filmom obložene tablete dana 11. veljače 2026. godine.