

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gemgerta 50 mg filmom obložene tablete
Gemgerta 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gemgerta 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg brivaracetama.

Gemgerta 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg brivaracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Gemgerta 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 50 mg sadrži 197 mg laktoze.

Gemgerta 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 393 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Gemgerta 50 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 11,8 mm x 6,7 mm, s utisnutom oznakom „50“ na jednoj strani.

Gemgerta 100 mg filmom obložene tablete

Zelenkasto-sive, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 14,7 mm x 8,3 mm, s utisnutom oznakom „100“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gemgerta 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.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba propisati najprimjereniji oblik lijeka i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

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

Preporučena početna doza	Preporučena doza održavanja	Raspon terapijske doze*
Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više te odrasli		
50 mg/dan (ili 100 mg/dan)**	100 mg/dan	50 – 200 mg/dan
Adolescenti i djeca tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg		
1 mg/kg/dan (do 2 mg/kg/dan)**	2 mg/kg/dan	1 – 4 mg/kg/dan
Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg		
1 mg/kg/dan (do 2,5 mg/kg/dan)**	2,5 mg/kg/dan	1 – 5 mg/kg/dan

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

** Prema procjeni liječnika o potrebi za kontrolom napadaja.

Odrasli

Preporučena početna doza je 50 mg/dan ili 100 mg/dan, ovisno o liječnikovoj ocjeni potrebnog smanjenja napadaja u odnosu na moguće nuspojave. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati unutar raspona učinkovite doze od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više

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

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

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

Djeca tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg

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

Propuštene doze

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

Prekid liječenja

Ako se liječenje brivaracetamom mora prekinuti kod bolesnika od 16. godine života, preporučuje se postupno smanjivanje doze za 50 mg/dan svaki tjedan.

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

Nakon tjedan dana liječenja dozom od 50 mg/dan, preporučuje se završni tjedan liječenja dozom od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Kliničko iskustvo s bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost brivaracetamu bila je povećana u odraslih bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću. U bolesnika s oštećenjem jetre preporučuju se sljedeće prilagođene dnevne doze primijenjene u 2 doze, u razmaku od oko 12 sati, za sve stupnjeve oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nisu dostupni klinički podaci za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije jetre.

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

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 2 godine

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

Način primjene

Filmom obložene tablete brivaracetama moraju se uzeti peroralno i progutati cijele s tekućinom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji ne mogu progutati cijele tablete ili bolesnici kod kojih se doza ne može postići upotrebom cijelih tableta trebaju koristiti lijekove koji sadrže brivaracetam u obliku oralne otopine.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideje i ponašanje

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

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem brivaracetamom. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje brivaracetamom i razmotriti drugo liječenje.

Pomoćne tvari

Nepodnošenje laktoze

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

Sadržaj natrija

Filmom obložene tablete brivaracetama sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Formalna ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobno liječenje levetiracetamom

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

Interakcija s alkoholom

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

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku brivaracetama

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

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

Rifampicin

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

Antiepileptici koji su snažni enzimski induktori

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

Drugi enzimski induktori

Drugi snažni enzimski induktori (poput gospine trave (*Hypericum perforatum*)) također mogu smanjiti sistemsku izloženost brivaracetamu. Stoga uvođenje ili prekid liječenja gospinom travom treba provoditi uz oprez.

Učinci brivaracetama na druge lijekove

Brivaracetam u dozi od 50 ili 150 mg/dan nije utjecao na AUC midazolama (koji se metabolizira putem enzima CYP3A4). Rizik od klinički značajnih interakcija s enzimom CYP3A4 smatra se niskim.

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

Antiepileptici

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

Tablica 1: Farmakokinetičke interakcije između brivaracetama i drugih antiepileptika

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

^a Temeljeno na ispitivanju koje uključuje primjenu supraterepijske doze od 400 mg/dan brivaracetama.

Karbamazepin

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

Oralni kontraceptivi

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječnici moraju razgovarati sa ženama reproduktivne dobi koje uzimaju brivaracetam o planiranju obitelji i kontracepciji (vidjeti odlomak „Trudnoća“).

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

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

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

Rizik povezan s brivaracetamom

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

U kliničkim se ispitivanjima brivaracetam primjenjivao kao dodatna terapija; kada se primjenjivao s karbamazepinom, inducirao je o dozi ovisno povećanje koncentracije aktivnog metabolita, karbamazepinepoksida (vidjeti dio 4.5). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička značajnost ovog učinka u trudnoći.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brivaracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih razlika u individualnoj osjetljivosti, u nekih se bolesnika mogu javiti somnolencija, omaglica i drugi simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (SŽS). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade s potencijalno opasnim strojevima dok ne vide kako brivaracetam utječe na njihovu sposobnost izvođenja takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 10%) kod liječenja brivaracetamom bile su somnolencija (14,3%) i omaglica (11,0%). Obično su bile blage do umjerene težine. Prijavljena incidencija somnolencije i umora rasla je s povećanjem doze.

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 3,5%, 3,4% i 4,0% u bolesnika randomiziranih za primanje brivaracetama u dozi od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan te 1,7% u bolesnika randomiziranih za primanje placeba. Nuspojave koje su najčešće uzrokovale prekid liječenja brivaracetamom bile su omaglica (0,8%) i konvulzija (0,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave identificirane na temelju pregleda tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja s fiksnom dozom u ispitanika ≥ 16 godina starosti, navedene su u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave u kliničkim ispitivanjima
Infekcije i infestacije	često	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost tipa I
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, nesanica, razdražljivost
	manje često	suicidalne ideje, psihotični poremećaj, agresivnost, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, somnolencija
	često	konvulzija, vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	često	infekcije gornjih dišnih putova, kašalj
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje, konstipacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

⁽¹⁾ Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija je prijavljena u 0,5% (6/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0% (0/459) bolesnika koji su primali placebo. Četiri od tih ispitanika imala su smanjen broj neutrofila već na početku ispitivanja, koji se zatim dodatno smanjio nakon početka liječenja brivaracetamom. Nijedan od tih 6 slučajeva neutropenije nije bio težak, nije zahtijevao specifično liječenje i nije doveo do prekida liječenja brivaracetamom, te nijedan od njih nije imao pridružene infekcije.

Suicidalne ideje prijavljene su u 0,3% (3/1099) bolesnika liječenih brivaracetamom i 0,7% (3/459) bolesnika koji su primali placebo. U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima brivaracetama provedenima u bolesnika s epilepsijom, nisu zabilježeni slučajevi izvršenih samoubojstava ni pokušaja samoubojstva, ali je oboje prijavljeno u otvorenim nastavcima ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Reakcije koje ukazuju na ranu preosjetljivost (tipa I) prijavljene su kod malog broja bolesnika liječenih brivaracetamom (9/3022) tijekom kliničkog razvoja lijeka.

Pedijatrijska populacija

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

ispitivanog lijeka. Dodatna nuspojava prijavljena u djece bila je psihomotorička hiperaktivnost (4,7 %).

U djece u dobi od jednog mjeseca do < 4 godine nije utvrđen specifičan obrazac štetnih događaja u usporedbi sa starijim pedijatrijskim dobnim skupinama. Nisu identificirane značajne sigurnosne informacije koje ukazuju na povećanje incidencije određenog štetnog događaja u ovoj dobnoj skupini. Budući da su dostupni podaci u djece mlađe od 2 godine ograničeni, brivaracetam nije indiciran u ovoj dobnoj skupini. Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni u novorođenčadi.

Starije osobe

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranjem brivaracetamom u ljudi je ograničeno. U zdravog ispitanika koji je uzeo jednokratnu dozu brivaracetama od 1400 mg prijavljene su somnolencija i omaglica.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće nuspojave kod predoziranja brivaracetamom: mučnina, vrtoglavica, poremećaj ravnoteže, anksioznost, umor, razdražljivost, agresivnost, nesanica, depresija i suicidalne misli. Općenito, nuspojave povezane s predoziranjem brivaracetamom odgovaraju ostalim poznatim nuspojavama.

Liječenje predoziranja

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Brivaracetam pokazuje visok i selektivan afinitet za protein sinaptičkih vezikula 2A (engl. *synaptic vesicle protein 2A, SV2A*), transmembranski glikoprotein koji se nalazi na 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.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost brivaracetama kao dodatne terapije za parcijalne nastupe napadaja utvrđena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja s primjenom fiksne doze, provedena u ispitanika u dobi od 16 ili više godina. Dnevna doza brivaracetama u tim se ispitivanjima kretala u rasponu od 5 do 200 mg/dan. Sva su ispitivanja uključivala 8-tjedno početno razdoblje, nakon kojega je uslijedilo 12-tjedno razdoblje liječenja bez povećavanja doze. Ispitivani je lijek primalo 1558 bolesnika, od kojih je njih 1099 uzimalo brivaracetam. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje zahtijevali su da bolesnici imaju nekontrolirane parcijalne napadaje unatoč liječenju jednim ili dvama antiepilepticima istodobno. Bolesnici su morali imati najmanje 8 parcijalnih napadaja tijekom početnog razdoblja. Primarne mjere ishoda u ispitivanjima faze 3 bile su postotno smanjenje učestalosti parcijalnih napadaja u odnosu na placebo i stopa bolesnika s odgovorom od 50%, određenim na temelju smanjenja učestalosti parcijalnih napadaja za 50% u odnosu na početak ispitivanja.

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

Ishodi djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 2. Sveukupno se brivaracetam pokazao djelotvornim kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja u bolesnika u dobi od 16 ili više godina u dozama od 50 mg/dan do 200 mg/dan.

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti s obzirom na učestalost parcijalnih napadaja tijekom 28 dana

Ispitivanje	Placebo	Brivaracetam		
		*Statistički značajno (p-vrijednost)		
		50 mg/dan	100 mg/dan	200 mg/dan
Ispitivanje br. 1253 ⁽¹⁾				
	n=96	n=101		
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	22,0* (p=0,004)	~	~
Ispitivanje br. 1252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Ispitivanje br. 1358				
	n=259		n=252	n=249
Stopa bolesnika s odgovorom od 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Postotno smanjenje u odnosu na placebo (%)	ND	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

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

~ Doza na kojoj nije provedeno ispitivanje

* Statistički značajno

⁽¹⁾ Približno 20% bolesnika istodobno se liječilo levetiracetamom

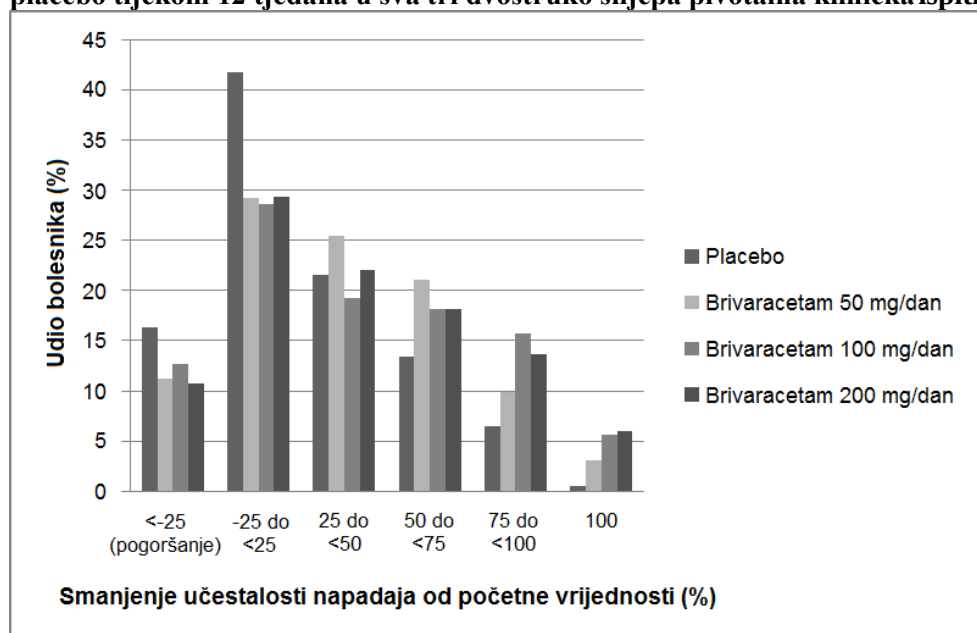
⁽²⁾ Primarni ishod za ispitivanje br. 1252 nije postigao statističku značajnost prema sekvencijalnom testu. Doza od 100 mg/dan je bila nominalno značajna.

U kliničkim je ispitivanjima smanjenje učestalosti napadaja u odnosu na placebo bilo veće uz dozu od 100 mg/dan nego uz dozu od 50 mg/dan. Osim o dozi ovisnih povećanja incidencije somnolencije i umora, doze brivaracetama od 50 mg/dan i 100 mg/dan imale su sličan sigurnosni profil, uključujući

nuspojave povezane sa SZS-om i one kod dugoročne primjene.

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

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



U analizi objedinjenih podataka iz triju pivotalnih kliničkih ispitivanja nisu primijećene razlike u djelotvornosti (koja se određivala kao stopa bolesnika s odgovorom od 50%) unutar raspona doza od 50 mg/dan do 200 mg/dan kada se brivaracetam kombinirao s inducirajućim ili neinducirajućim antiepilepticima. U kliničkim je ispitivanjima 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) i 4,0% (10/249) bolesnika liječenih dozom od 50 mg/dan, 100 mg/dan odnosno 200 mg/dan bilo bez napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika koji su primali placebo.

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

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

Liječenje levetiracetamom

U dvama randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3, levetiracetam se primjenjivao kao istodobni antiepileptik u približno 20% bolesnika. Iako je broj ispitanika ograničen, u bolesnika koji su istodobno uzimali levetiracetam nije primijećena korist od primjene brivaracetama u odnosu na placebo što može biti odraz natjecanja za SV2A vezno mjesto. Nisu primijećeni dodatni problemi povezani sa sigurnošću ili podnošljivošću.

U trećem ispitivanju, unaprijed specificirana analiza dokazala je djelotvornost u odnosu na placebo za 100

mg/dan i 200 mg/dan u bolesnika koji su prethodno bili izloženi levetiracetamu. U tih bolesnika opažena je niža djelotvornost u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni levetiracetamom vjerojatno zbog većeg broja prethodno primijenjenih antiepileptika i veće početne učestalosti napadaja.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

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

Otvoreni nastavci ispitivanja

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

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

Pedijatrijska populacija

U djece s navršene 2 godine i starije, parcijalni nastup napadaja ima sličnu patofiziologiju onoj u adolescenata i odraslih. Iskustvo s lijekovima za liječenje epilepsije upućuje na zaključak da se rezultati ispitivanja djelotvornosti obavljenih na odraslima mogu ekstrapolirati na djecu od navršene 2. godine života, pod uvjetom da su utvrđene prilagodbe pedijatrijskih doza i da je sigurnost dokazana (vidjeti dio 5.2 i 4.8). Doze u bolesnika od navršene 2. godine starosti definirane su prema prilagodbama doze prema tjelesnoj težini koje su utvrđene u svrhu postizanja sličnih koncentracija u plazmi onima zabilježenima u odraslih koji uzimaju djelotvorne doze (dio 5.2).

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brivaracetam filmom obložene tablete, oralna otopina i otopina za intravensku injekciju pokazuju isti AUC, dok je maksimalna plazmatska koncentracija nešto viša nakon intravenske primjene.

Brivaracetam pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, uz malu intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost, a karakterizira je potpuna apsorpcija, vrlo nizak stupanj vezanja za proteine, izlučivanje putem bubrega nakon opsežne biotransformacije te farmakološki neaktivni

metaboliti.

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

Brivaracetam se prvenstveno metabolizira hidrolizom amidne skupine, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina (približno 60% eliminacije), te sekundarno putem hidroksilacije na propilnom bočnom lancu (približno 30% eliminacije). Hidrolizi amidne skupine kojom nastaje metabolit u obliku karboksilne kiseline (34% doze u urinu) pridonose hepatična i ekstrahepatična amidaza. U hidroksilaciji brivaracetama *in vitro* posreduje prvenstveno CYP2C19. Oba metabolita dalje se metaboliziraju i tvore zajedničku hidroksilnu kiselinu koja prvenstveno nastaje hidroksilacijom propilnog bočnog lanca na metabolitu karboksilne kiseline (pretežno djelovanjem enzima CYP2C9). *In vivo* je u ljudskih ispitanika s neutralnim mutacijama enzima CYP2C19 stvaranje hidroksi metabolita deseterostruko smanjeno, dok je koncentracija brivaracetama povećana za 22% odnosno 42% u osoba s jednim odnosno oba mutirana alela. Navedena tri metabolita nisu farmakološki aktivna.

Eliminacija

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

Linearnost

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

Interakcije s lijekovima

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

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

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

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Tjelesna težina

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

Spol

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici brivaracetama s obzirom na spol.

Rasa

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno u bolesnika s epilepsijom pokazalo je da rasa (bijela, azijska) nije značajno utjecala na farmakokinetiku brivaracetama. Broj bolesnika drugog etničkog podrijetla bio je ograničen.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju s razdobljem procjene od 3 tjedna i tjednom fiksnom titracijom naviše u 3 koraka uz primjenu oralne otopine brivaracetama, procijenjeno je 99 ispitanika u dobi od jednog mjeseca do <16 godina. Brivaracetam je primjenjivan u dozama koje su se povećavale tjedno, od približno 1 mg/kg/dan, 2 mg/kg/dan i 4 mg/kg/dan. Sve doze su prilagođavane prema tjelesnoj težini i nisu prekoračivale maksimum od 50 mg/dan, 100 mg/dan i 200 mg/dan. Na kraju razdoblja procjene, ispitanici su mogli biti podobni za uključivanje u dugoročno ispitivanje praćenja, u kojem su nastavili primati zadnju primijenjenu dozu (vidjeti dio 4.8). Plazmatske koncentracije su se pokazale proporcionalne dozi u svim dobnim skupinama. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno je na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u 3-tjednom PK ispitivanju i u dugoročnom ispitivanju praćenja koje je u tijeku. U analizu su uključena 232 pedijatrijska bolesnika s epilepsijom, u dobi od 2 mjeseca do 17 godina. Analiza je pokazala da doze od 5,0 (tjelesna težina od 10-20 kg) i 4,0 mg/kg/dan (tjelesna težina 20-50 kg) daju iste prosječne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kao i doza od 200 mg/dan u odraslih. Procijenjeni klirens plazme bio je 0,96

l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h i 3,19 l/h za djecu s tjelesnom težinom od 10 kg, 20 kg, 30 kg, odnosno 50 kg. U usporedbi s tim, klirens plazme bio je procijenjen na 3,58 l/h u odraslih bolesnika (70 kg tjelesne težine). Trenutno, nema dostupnih kliničkih podataka za novorođenčad.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

Brivaracetam nije pokazao potencijal izazivanja ovisnosti u štakora.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U juvenilnih štakora, razine izloženosti brivaracetamu koje su 6 do 15 puta veće od izloženosti koja se postiže uz klinički AUC nakon primjene maksimalne preporučene doze inducirale su štetne učinke na razvoj (tj. smrtnost, kliničke znakove, smanjenje tjelesne težine i smanjenje težine mozga). Nije bilo štetnih učinaka na funkciju SŽS-a, neuropatoloških promjena ni histopatoloških promjena na mozgu. U juvenilnih su pasa promjene inducirane brivaracetamom pri razini izloženosti koja je 6 puta veća od one koja se postiže uz klinički AUC bile slične onima primijećenima u odraslih životinja.

Nije bilo štetnih učinaka ni na jednu od standardnih mjera ishoda za razvoj i sazrijevanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

karmelozanatrij, umrežena (E648)
laktoza hidrat
laktoza, bezvodna
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica

Gemgerta 50 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350

talk (E553b)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

Gemgerta 100 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350

talk (E553b)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek je pakiran u PVC/PCTFE-aluminij blistere.

Veličina pakiranja od 14 i 56 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gemgerta 50 mg filmom obložene tablete: HR-H- 490886577

Gemgerta 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-936501792

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2025.

Datum posljednje obnove odobrenja: -/

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-/