

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abavalex 10 mg comprimate filmate

Abavalex 25 mg comprimate filmate

Abavalex 50 mg comprimate filmate

Abavalex 75 mg comprimate filmate

Abavalex 100 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Abavalex 10 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 40 mg.

*Abavalex 25 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 101 mg.

*Abavalex 50 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 202 mg.

*Abavalex 75 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 75 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 303 mg.

*Abavalex 100 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține brivaracetam 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 404 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

*Abavalex 10 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, având diametru de 5,1 mm.

*Abavalex 25 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare gri, având lungimea de 9,0 mm.

*Abavalex 50 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, având lungimea de 11,8 mm.

*Abavalex 75 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz pal, având lungimea de 13,1 mm.

*Abavalex 100 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare bej, având lungimea de 14,6 mm.

#### 4. DATE CLINICE

##### 4.1 Indicații terapeutice

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

##### 4.2 Doze și mod de administrare

###### Doze

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația celei mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și schema terapeutică.

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

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

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

\*\* În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuate de către medic

### *Adulți*

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

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

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

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

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

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

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

### *Doze omise*

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

### *Întreruperea tratamentului*

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

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

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)*

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

Experiența clinică la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani este limitată.

#### *Insuficiență renală*

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

adolescenți cu insuficiență renală.

#### *Insuficiență hepatică*

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

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

#### *Pacienți copii cu vârsta sub 2 ani*

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

#### Mod de administrare

Comprimatele filmate de brivaracetam trebuie administrate pe cale orală, înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, și pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi, deoarece substanța activă are gust amar. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi sau pentru pacienții la care doza nu poate fi obținută prin utilizarea de comprimate întregi trebuie utilizate alte forme farmaceutice de brivaracetam.

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Ideație suicidară și comportament suicidar

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

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

#### Insuficiență hepatică

Datele clinice privind utilizarea brivaracetam la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă sunt limitate. Se

recomandă ajustări de doză la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

#### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot pune viața în pericol sau care pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu brivaracetam. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie sfătuiți cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne sau simptome ce sugerează astfel de reacții, administrarea brivaracetamului trebuie oprită imediat și un tratament alternativ trebuie luat în considerare.

#### Excipienți

##### *Intoleranță la lactoză*

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

##### *Conținut de sodiu*

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

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

#### Interacțiuni farmacodinamice

##### *Tratament concomitent cu levetiracetam*

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

##### *Interacțiune cu alcoolul etilic*

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

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii brivaracetam*

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

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

##### *Rifampicină*

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

#### MAE puternic inductoare enzimatic

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatic (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei (vezi tabelul 1).

#### Alți inductori enzimatici

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

#### Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

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

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

#### Medicamente antiepileptice

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

Tabelul 1: Interacțiuni farmacocinetice între brivaracetam și alte MAE

MAE administrat concomitent	Influența MAE asupra concentrației plasmatice de brivaracetam	Influența brivaracetam asupra concentrației plasmatice de MAE
Carbamazepină	ASC 29 % ↓ $C_{max}$ 13 % ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Carbamazepină - Nu există Carbamazepină-epoxid ↑ (Vezi mai jos) Nu sunt necesare ajustări de doză
Clobazam	Nu există date disponibile	Nu există
Clonazepam	Nu există date disponibile	Nu există
Lacosamidă	Nu există date disponibile	Nu există

Lamotrigină	Nu există	Nu există
Levetiracetam	Nu există	Nu există
Oxcarbazepină	Nu există	Nu există (monohidroxi derivat, MHD)
Fenobarbital	ASC 19% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există
Fenitoină	ASC 21% ↓ Nu sunt necesare ajustări de doză	Nu există <sup>a</sup> ASC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalin	Nu există date disponibile	Nu există
Topiramat	Nu există	Nu există
Acid valproic	Nu există	Nu există
Zonisamidă	Nu există date disponibile	Nu există

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

### *Carbamazepină*

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

### Contraceptive orale

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârstă fertilă

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

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

### Sarcina

#### *Risc în legătură cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general*

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

mamei și fătului.

#### *Risc în legătură cu brivaracetamul*

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

În studiile clinice, brivaracetam a fost utilizat ca tratament adjuvant, iar atunci când a fost utilizat alături de carbamazepină, a indus o creștere asociată cu doza a concentrației de metabolit activ, epoxi-carbamazepină (vezi pct. 4.5). Există insuficiente date pentru a determina semnificația clinică a acestui efect în sarcină.

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

#### Alăptare

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

#### Fertilitate

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

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse identificate pe baza analizei bazei de date referitoare la

siguranță a trei studii controlate cu placebo, cu doză fixă, la subiecți cu vârsta  $\geq 16$  ani și după punerea pe piață sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție.

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Frecvente	Gripă
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Mai puțin frecvente	Neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate de tip I
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare
<b>Tulburări psihice</b>	Frecvente	Depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	Ideație suicidară, tulburări psihice, agresivitate, agitație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Amețeală, somnolență
	Frecvente	Convulsie, vertij
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare, tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Frecvente	Greață, vărsături, constipație
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Cu frecvență necunoscută	Sindromul Stevens-Johnson <sup>(1)</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	Oboseală

<sup>(1)</sup> Reacții adverse raportate după punerea pe piață.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

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

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

#### Copii și adolescenți

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

Nu a fost identificat un tipar specific al evenimentelor adverse (EA) la copiii cu vârsta între 1 lună și < 4 ani, comparativ cu grupele de copii și adolescenți de vârste mai mari. Nu au fost identificate informații semnificative privind siguranța care să indice incidența în creștere a vreunui EA anume la această grupă de vârstă. Deoarece datele disponibile la copiii cu vârsta sub 2 ani sunt limitate, brivaracetamul nu este indicat în acest interval de vârstă. Datele clinice disponibile la nou-născuți sunt limitate.

### Vârstnici

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

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

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

### Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea brivaracetam ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale (POS) a fost stabilită în 3 studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu doze fixe, multicentrice, la pacienți cu vârsta de 16 ani și peste. În aceste studii, doza zilnică de brivaracetam a variat între 5 și 200 mg/zi. Toate studiile au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 12 săptămâni, fără creștere treptată a dozelor. Din cei 1558 pacienți ce au primit medicamente în cadrul studiului, 1099 au primit brivaracetam. Criteriile de înrolare în studiu impuneau ca pacienții să prezinte convulsii necontrolate cu debut parțial, în ciuda tratamentului cu 1 sau 2 MAE concomitente. În cursul perioadei inițiale, a fost impus criteriul ca pacienții să fi avut cel puțin 8 crize convulsive parțiale. Criteriile de evaluare finală principale, din studiile de fază 3, au fost reducerea procentuală a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de placebo și proporția respondenților 50% pe baza unei reduceri de 50% a frecvenței crizelor convulsive parțiale față de momentul inițial. Cele mai frecvente MAE utilizate la momentul intrării în studiu au fost carbamazepină (40,6%), lamotrigină (25,2%), valproat (20,5%), oxcarbazepină (16,0%), topiramet (13,5%), fenitoină (10,2%) și levetiracetam (9,8%). Frecvența mediană a crizelor la momentul inițial, în cele 3 studii, a fost de 9 crize convulsive per 28 de zile. Pacienții au avut o durată medie a epilepsiei de aproximativ 23 ani. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. În general, brivaracetamul administrat în doze cuprinse între 50 mg/zi și 200 mg/zi, a fost eficace ca tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale la pacienții cu vârsta de 16 ani și peste.

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

Studiu	Placebo	Brivaracetam * Semnificativ statistic (valoare p)		
		50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi
<b>Studiul N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n= 96	n= 101		
Proporția respondenților 50%	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Studiul N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Proporția respondenților 50%	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~

Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Studiul N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
Proporția respondenților 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Reducere procentuală față de placebo (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

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

~ Doze nestudiate

\* Semnificativ statistic

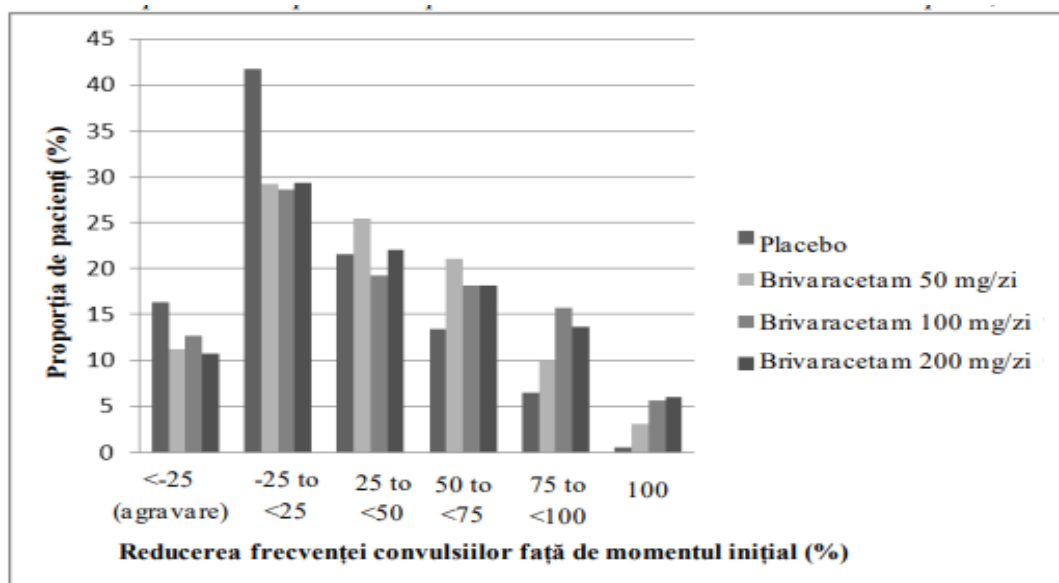
<sup>(1)</sup> Aproximativ 20% dintre pacienți au primit levetiracetam concomitent

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

În studiile clinice, reducerea frecvenței crizelor față de placebo a fost mai mare în cazul dozei de 100 mg/zi, față de doza de 50 mg/zi. Brivaracetam 50 mg/zi și 100 mg/zi au prezentat un profil de siguranță similar, inclusiv în ceea ce privește evenimentele adverse referitoare la SNC și utilizarea de lungă durată, cu excepția unei creșteri dependente de doză, a incidenței somnolenței și oboselii.

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

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



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

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

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

### Tratamentul cu levetiracetam

În două studii clinice randomizate, controlate cu placebo, de fază 3, levetiracetam a fost administrat ca MAE concomitent la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate că numărul de subiecți este limitat, nu s-au observat beneficii ale brivaracetam față de placebo la pacienții care iau concomitent levetiracetam, care poate reflecta competiție la locul de legare al SV2A. Nu s-au observat probleme suplimentare privind siguranța și tolerabilitatea.

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

### *Vârstnici (peste 65 de ani)*

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

### *Studii de extensie deschise*

În toate studiile, 81,7% dintre pacienții care au încheiat studiile randomizate au fost înrolați în studiile de extensie deschise, de lungă durată. De la intrarea în studiile randomizate, 5,3% dintre subiecții expuși la brivaracetam timp de 6 luni (n=1500) nu au prezentat crize convulsive, comparativ cu 4,6% și 3,7% dintre subiecții expuși timp de 12 luni (n=1188), respectiv 24 luni (n=847). Deoarece o mare parte din subiecți (26%) au întrerupt studiile deschise din cauza lipsei de eficacitate, a apărut o problemă de selecție pacienții rămași în studiu răspunzând mai bine decât cei care au încetat prematur participarea la studiu.

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

### Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, crizele convulsive parțiale prezintă o fiziopatologie similară cu cea a adolescenților și adulților. Experiența utilizării medicamentelor antiepileptice sugerează că rezultatele studiilor de eficacitate efectuate la adulți pot fi extrapolate la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, cu condiția stabilirii ajustării dozelor la copii și adolescenți și a demonstrării siguranței (vezi pct. 5.2 și 4.8). Dozele pentru pacienții

cu vârste începând de la 2 ani au fost definite utilizând ajustări ale dozelor bazate pe greutatea corporală, care au fost stabilite pentru a atinge concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulții cărora li s-au administrat doze eficiente (vezi pct. 5.2).

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

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

### Absorbție

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

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

### Distribuție

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

Datorită lipofilității sale (Log P), brivaracetam prezintă o permeabilitate ridicată prin membrana celulară.

### Metabolizare

Brivaracetam este metabolizat, în principal, prin hidroliza grupării amidă, conducând la formarea acidului carboxilic corespunzător (eliminare aproximativ 60%) și, secundar, prin hidroxilarea catenei laterale propil (eliminare aproximativ 30%). Hidroliza grupării amidă care conduce la metabolizarea acidului carboxilic (34% din doză în urină) este susținută de amidaza hepatică și extrahepatică. *In*

*in vitro*, hidroxilarea brivaracetamului este mediată în principal de CYP2C19. Ambii metaboliți sunt metabolizați mai departe, formând un acid hidroxilat comun, format, în principal, prin hidroxilarea catenei laterale propil a metabolitului acidului carboxilic (în principal de către CYP2C9). *In vivo*, la subiecții umani cu mutații care induc ineficacitate a CYP2C19, producerea de hidroxi-metabolit scade de 10 ori, în timp ce cea a brivaracetamului ca atare a crescut cu 22% sau 42% la persoanele cu una sau ambele alele mutante. Cei trei metaboliți nu sunt activi farmacologic.

### Eliminare

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

### Liniaritate

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

### Interacțiuni cu alte medicamente

Brivaracetam este eliminat prin multiple căi, inclusiv excreția renală, hidroliza nemediată de CYP și oxidările mediate de CYP. *In vitro*, brivaracetam nu este un substrat al glicoproteinei-P umane (gp-P), nici al proteinelor de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP) 1 și 2, și probabil nici al polipeptidului transportor anionic organic 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3.

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

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

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici (65 de ani și peste)*

Într-un studiu derulat la subiecți vârstnici (65-79 ani; cu un clearance al creatininei de 53 până la 98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) care au primit brivaracetam 400 mg/zi, administrat de două ori pe zi (bid), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brivaracetam a fost de 7,9 ore și de 9,3 ore în grupele de vârstă de 65 până la 75, respectiv >75 ani. Clearance-ul plasmatic al brivaracetamului la starea de echilibru a fost similar (0,76 ml/min/kg) cu cel al subiecților masculini tineri sănătoși (0,83 ml/min/kg). (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Un studiu derulat la subiecți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și care nu necesită dializă) a indicat că ASC plasmatică a brivaracetamului a crescut moderat (+21%), comparativ cu subiecții de control sănătoși, în timp ce ASC pentru metaboliții acid hidroxi și hidroxiacid a crescut de 3-, 4-, respectiv 21 de ori. Clearance-ul renal al acestor metaboliți non-activi a scăzut de 10 ori. Metabolitul hidroxiacid nu a indicat probleme de siguranță în studiile non-clinice. Brivaracetam nu a fost studiat la pacienții sub hemodializă (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Greutate corporală*

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

#### *Sex*

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

#### *Rasă*

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

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

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

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic cu o perioadă de evaluare de 3 săptămâni și cu creștere progresivă a dozelor în 3 pași, fixată săptămânal, în care s-a utilizat brivaracetam sub formă de soluție orală, au fost evaluați 99 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <16 ani. Brivaracetam a fost administrat în doze crescute săptămânal de aproximativ 1 mg/kg/zi, 2 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi. Toate dozele au fost ajustate în funcție de greutatea corporală și nu au depășit un maximum de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi. La finalul perioadei de evaluare, subiecții au putut fi eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung, continuând tratamentul cu ultima doză administrată (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmatice s-au dovedit a fi proporționale cu dozele la toate grupele de vârstă. Modelarea farmacocinetică populațională a fost efectuată pe baza datelor privind concentrația plasmatică, colectate intensiv în studiul de FC cu durata de 3 săptămâni și studiul de urmărire pe termen lung în curs de desfășurare. În analiză au fost incluși 232 de pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 17 ani. Analiza a indicat că dozele de 5,0 (greutăți corporale cuprinse între 10 și 20 kg) și 4,0 mg/kg/zi (greutăți corporale cuprinse între 20 și 50 kg) oferă aceeași concentrație plasmatică medie la starea de echilibru ca la adulții care primesc 200 mg/zi. Clearance-ul plasmatic estimat a fost de 0,96 l/oră, 1,61 l/oră, 2,18 l/oră și 3,19 l/oră pentru copiii cu greutatea corporală de 10 kg, 20 kg, 30 kg și respectiv 50 kg. În comparație, clearance-ul plasmatic la pacienții adulți (greutate corporală de 70 kg) a fost estimat la 3,58 l/oră. În prezent, nu sunt disponibile date clinice la nou-născuți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

Efectele hepatotoxice (în special porfirie) nu au fost observate în studiile clinice, însă au fost observate în studiile toxicologice cu doze repetate administrate la câini, la o expunere similară cu ASC plasmatică. Cu toate acestea, datele toxicologice acumulate referitor la brivaracetam și la un compus înrudit structural indică faptul că modificările hepatice la câine s-au dezvoltat prin mecanisme care nu sunt relevante pentru oameni. Nu s-au

observat modificări hepatice negative la șobolani și maimuțe după administrarea cronică a brivaracetamului, la o expunere de 5 și 42 de ori mai mare față de expunerea ASC clinică. La maimuțe, semnele SNC (epuizare, dezechilibru, mișcări neîndemânatică) s-au manifestat la valori de 64 de ori mai mari față de  $C_{max}$  clinic, aceste efecte fiind mai puțin vizibile în timp.

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

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

Brivaracetam nu a prezentat potențial de dependență la șobolani.

#### Studii la animalele tinere

La șobolanii tineri, nivelurile de expunere la brivaracetam de 6 până la de 15 ori mai mari față de expunerea clinică, pe baza ASC la doza maximă recomandată, induc reacții adverse de dezvoltare (și anume mortalitate, semne clinice, greutate corporală redusă și greutate cerebrală redusă). Nu au existat reacții adverse privind funcția SNC, examenul neuropatologic și examenul histopatologic cerebral. La câinii tineri, modificările induse de brivaracetam, la un nivel de expunere de 6 ori mai mare decât expunerea clinică pe baza ASC, au fost similare cu cele observate la animale adulte. Nu au existat reacții adverse în niciunul dintre criteriile clinice standard de dezvoltare sau maturizare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat  
Croscarmeloză sodică (E 468)  
Lactoză  
Stearat de magneziu (E 470b)

#### Film

*Abavalex 10 mg comprimate filmate*  
Alcool polivinilic (E 1203)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talc (E 553b)

*Abavalex 25 mg comprimate filmate*  
Alcool polivinilic (E 1203)  
Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350 (E 1521)  
Talc (E 553b)  
Oxid negru de fer (E 172)  
Oxid galben de fer (E 172)

*Abavalex 50 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic (E 1203)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talc (E 553b)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Oxid roșu de fer (E 172)

*Abavalex 75 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic (E 1203)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talc (E 553b)  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Oxid negru de fer (E 172)  
Oxid galben de fer (E 172)

*Abavalex 100 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic (E 1203)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talc (E 553b)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Oxid negru de fer (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Abavalex 10 mg comprimate filmate

Blister opac din aluminiu/PVC-PVdC conținând 14, 20, 56, 60, 70 și 168 comprimate filmate

Abavalex 25 mg comprimate filmate

Blister opac din aluminiu/PVC-PVdC conținând 14, 20, 56, 60, 70 și 168 comprimate filmate

Abavalex 50 mg comprimate filmate

Blister opac din aluminiu/PVC-PVdC conținând 14, 20, 56, 60, 70 și 168 comprimate filmate

Abavalex 75 mg comprimate filmate

Blister opac din aluminiu/PVC-PVdC conținând 14, 20, 56, 60, 70 și 168 comprimate filmate

Abavalex 100 mg comprimate filmate

Blister opac din aluminiu/PVC-PVdC conținând 14, 20, 56, 60, 70 și 168 comprimate filmate

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1, A-8502 Lannach,  
Austria

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16373/2025/01-06

16374/2025/01-06

16375/2025/01-06

16376/2025/01-06

16377/2025/01-06

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2025

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2025