

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БРИВИАК, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

БРИВИАК, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

БРИВИАК, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

БРИВИАК, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

БРИВИАК, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бриварацетам.

БРИВИАК, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг бриварацетама.

БРИВИАК, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг бриварацетама.

БРИВИАК, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг бриварацетама.

БРИВИАК, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 75 мг бриварацетама.

БРИВИАК, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг бриварацетама.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

БРИВИАК, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «u10» на одной стороне.

БРИВИАК, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, серого цвета, с гравировкой «u25» на одной стороне.

БРИВИАК, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «u50» на одной стороне.

БРИВИАК, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, фиолетового цвета, с гравировкой «u75» на одной стороне.

БРИВИАК, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, серовато-зеленого цвета, с гравировкой «u100» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат БРИВИАК показан в качестве дополнительной терапии в лечении парциальных судорожных припадков (ПСП) с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет, страдающих эпилепсией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг/сутки или 100 мг/сутки, по решению лечащего врача, исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия. Суточная доза делится поровну на два приема, утром и вечером. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости, доза может быть изменена в пределах от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки, в которых бриварацетам эффективен в качестве сопутствующей терапии ПСП. Первоначальная титрация дозы до эффективной не требует учета переносимости терапии бриварацетамом.

Пропуск дозы

В случае пропуска одной или нескольких доз рекомендуется принять пропущенную дозу препарата как можно скорее; следующую дозу принимают в обычное время утром или вечером. Восполнение пропущенной дозы позволит избежать снижения концентрации бриварацетама в плазме крови ниже эффективного уровня и предотвратить рецидив судорожных припадков.

Отмена препарата

При необходимости прекратить лечение бриварацетамом рекомендуется отменять препарат постепенно, уменьшая дозу на 50 мг/сутки в неделю. После одной недели приема дозы 50 мг/сутки рекомендуется последнюю неделю принимать бриварацетам в дозе 20 мг/сутки.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел 5.2). Опыт применения у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничен.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.2). Бриварацетам не рекомендуется у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, из-за отсутствия клинических данных.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с хроническими заболеваниями печени экспозиция бриварацетама повышена. Следует начать с дозы 50 мг/сутки. Рекомендуемая максимальная суточная доза для всех стадий печеночной недостаточности составляет 150 мг, разделенная на два приема (см. раздел 5.2).

Дети

Режим дозирования для подростков в возрасте от 16 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность бриварацетама у новорожденных и детей в возрасте до 16 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бриварацетаму или другим производным пирролидона, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа (в связи с отсутствием клинических данных).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Суицидальные намерения и попытки суицида

Суицидальные намерения и попытки суицида отмечены у пациентов, получавших противосудорожные препараты (далее ПЭП), включая бриварацетам, по разным показаниям. Метаанализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП также показал небольшое увеличение риска возникновения суицидальных намерений и попыток. Механизм появления риска суицида неизвестен, и не исключена возможность повышения риска при применении бриварацетама.

Необходимо контролировать признаки суицидальных намерений и попыток у пациентов, своевременно начать соответствующее лечение. Пациенты (и лица, осуществляющие уход) должны быть проинформированы о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при возникновении суицидальных намерений или попыток.

Нарушение функции печени

Клинические данные по применению бриварацетама у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Рекомендуется коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 4.2).

Тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR)

В связи с применением бриварацетама сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях (SCAR), включая синдром Стивенса – Джонсона (ССД), которые могут быть опасными для жизни или привести к летальному исходу. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и внимательно наблюдать за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на такие реакции, бриварацетам следует немедленно отменить и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат Бриварацетам содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования межлекарственных взаимодействий проводились только у взрослых.

Фармакодинамические взаимодействия

Сочетанное применение с леветирацетамом

В ограниченном числе клинических исследований не было отмечено преимуществ бриварацетама в сравнении с плацебо у пациентов, одновременно принимавших леветирацетам. Дополнительного влияния на безопасность или переносимость также не было выявлено (см раздел 5.1).

Взаимодействие с этанолом

В исследовании фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия между бриварацетамом (при однократном приеме в дозе 200 мг) и этанолом (при его длительной инфузии в концентрации 0,6 г/л) у здоровых добровольцев фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. Однако, эффект алкоголя на психомоторную функцию, внимание и память удваивался при одновременном применении с бриварацетамом. Не рекомендуется употреблять алкоголь на фоне терапии бриварацетамом.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других препаратов на фармакокинетику бриварацетама

Бриварацетам характеризуется низким потенциалом к участию в межлекарственных взаимодействиях *in vitro*. Основной путь биотрансформации бриварацетама заключается в независимом от системы цитохрома P450 (CYP) гидролизе. Второй путь биотрансформации включает гидроксилирование, опосредованное изоферментом CYP2C19 (см. раздел 5.2). Возможно повышение концентрации бриварацетама при его комбинировании с мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (флуконазолом, флувоксамином), однако риск клинически значимого взаимодействия, опосредованного изоферментом CYP2C19, считается низким.

Имеются ограниченные данные клинического применения, свидетельствующие о том, что одновременное применение бриварацетама с каннабидиолом может приводить к повышению экспозиции бриварацетама в плазме крови (возможно, за счет ингибирования CYP2C19), однако клиническая значимость этого взаимодействия остается неясной.

Рифампицин

Одновременное применение у здоровых добровольцев с мощным индуктором фермента рифампицином (600 мг/сутки в течение 5 дней) сопровождалось снижением значения экспозиции бриварацетама на 45 %. Следует корректировать дозу бриварацетама у пациентов, начинающих или завершающих терапию рифампицином.

ПЭП, являющиеся мощными индукторами ферментов

Концентрация бриварацетама в плазме крови снижается при его совместном применении с ПЭП, являющимися мощными индукторами ферментов (карбамазепином, фенobarбиталом,

фенитоином), однако коррекции дозы препаратов в данной ситуации не требуется (см. Таблицу 1).

Другие индукторы ферментов

Другие мощные индукторы ферментов (такие, как зверобой продырявленный) также могут снижать системную экспозицию бриварацетама. Следовательно, следует соблюдать осторожность в начале и при завершении приема зверобоя продырявленного на фоне лечения бриварацетамом.

Влияние бриварацетама на другие лекарственные препараты

Бриварацетам в дозах от 50 до 150 мг/сутки не влиял на площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) мидазолама (метаболизируемого изоферментом CYP3A4). Риск развития клинически значимых взаимодействий, опосредованных изоферментом CYP3A4, считается низким.

Исследования *in vitro* показали, что бриварацетам ингибирует изоферменты CYP450 в незначительной степени, либо не ингибирует их вообще, за исключением CYP2C19. Бриварацетам может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP2C19 (например, лансопризола, омепразола, диазепам). В экспериментах *in vitro* бриварацетам не индуцировал изофермент CYP1A1/2, но индуцировал изоферменты CYP3A4 и CYP2B6. Не отмечено индукции изофермента CYP3A4 *in vivo* (см. мидазолам выше). Влияние на изофермент CYP2B6 не изучалось *in vivo*, бриварацетам может снижать концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизируемых при участии изофермента CYP2B6 (например, эфавиренза).

В исследованиях *in vitro* межлекарственного взаимодействия с целью оценки потенциального ингибирующего влияния препарата на транспортеры было сделано заключение об отсутствии клинически значимых эффектов, за исключением влияния на переносчик органических анионов 3 (OAT3). Концентрация бриварацетама *in vitro*, обеспечивающая 50 % от максимального ингибирующего OAT3 эффекта, была в 42 раза выше, чем максимальная концентрация (C_{max}) при приеме максимальной терапевтической дозы. Бриварацетам в дозе 200 мг/сутки может повышать концентрацию в плазме крови препаратов, переносимых OAT3.

Противоэпилептические средства (ПЭП)

Потенциальные взаимодействия между бриварацетамом (в дозах от 50 до 200 мг/сутки) и другими ПЭП оценивали в рамках объединенного анализа значений концентрации препарата в плазме крови, полученных во всех исследованиях 2 и 3 фазы (включая популяционный фармакокинетический анализ плацебо-контролируемых исследованиях 2 и 3 фазы), и в специальных исследованиях лекарственных взаимодействий для следующих ПЭП: карбамазепин, ламотриджин, фенитоин и топирамат. Данные о влиянии взаимодействий на концентрации препаратов в плазме крови приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Взаимодействия между бриварацетамом и другими противоэпилептическими препаратами

Одновременно принимаемый ПЭП	Влияние ПЭП на концентрацию бриварацетама в плазме крови	Влияние бриварацетама на концентрацию ПЭП в плазме крови
Карбамазепин	Снижение AUC на 29 % Снижение C_{max} на 13 % Коррекции дозы не требуется	Не влияет Повышение концентрации эпоксида карбамазепина (см. ниже) Коррекции дозы не требуется.
Клобазам	Данные отсутствуют	Не влияет
Клоназепам	Данные отсутствуют	Не влияет

Лакосамид	Данные отсутствуют	Не влияет
Ламотриджин	Не влияет	Не влияет
Леветирацетам	Не влияет	Не влияет
Окскарбазепин	Не влияет	Не влияет (моногидроксилированное производное)
Фенобарбитал	Снижение AUC на 19 % Коррекции дозы не требуется	Не влияет
Фенитоин	Снижение AUC на 21 % Коррекции дозы не требуется	Не влияет ^a Повышение AUC на 20 % ^a Повышение C _{max} на 20 %
Прегабалин	Данные отсутствуют	Не влияет
Топирамат	Не влияет	Не влияет
Вальпроевая кислота	Не влияет	Не влияет
Зонисамид	Данные отсутствуют	Не влияет

^a по данным исследования, включающего применение бриварацетама в дозах выше терапевтических (до 400 мг/сутки).

Карбамазепин

Бриварацетам представляет собой умеренный обратимый ингибитор эпоксидгидролазы, способствующий повышению концентрации эпоксида карбамазепина (активного метаболита карбамазепина) в крови. В контролируемых исследованиях концентрации эпоксида карбамазепина в плазме крови возрастали, в среднем, на 37 %, 62 % и 98 % (при низкой вариабельности) на фоне одновременного применения бриварацетама в дозах 50 мг/сутки, 100 мг/сутки или 200 мг/сутки, соответственно. Профиль безопасности не изменялся. Не обнаружено дополнительного эффекта бриварацетама и вальпроата на AUC эпоксида карбамазепина.

Пероральные контрацептивы

Сочетанное применение бриварацетама (в дозе 100 мг/сутки) с пероральным контрацептивом, содержащим этинилэстрадиол (0,03 мг) и левоноргестрел (0,15 мг) не оказывало влияния на параметры фармакокинетики любого из компонентов этой комбинации. При одновременном приеме бриварацетама дозе 400 мг/сутки (в дозе, превышающей максимальную рекомендуемую суточную дозу в 2 раза) с пероральным контрацептивом, содержащим этинилэстрадиол (0,03 мг) и левоноргестрел (0,15 мг) отмечено снижение значений AUC эстрогена и прогестина на 27 % и 23 %, соответственно, что не оказывало влияния на степень подавления овуляции. Не зарегистрировано и изменения профилей зависимости концентрации от времени для эндогенных маркеров эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и глобулина, связывающего половые гормоны.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Перед назначением бриварацетама врач должен обсудить планирование семьи и меры контрацепции с женщинами, у которых детородная функция сохранена. При планировании женщиной беременности вопрос о продолжения приема бриварацетама следует пересмотреть.

Беременность

Риск, обусловленный эпилепсией и приемом ПЭП

Среди детей, рожденных женщинами, получавшими ПЭП, число врожденных пороков развития в 2–3 раза превышает значение около 3 %, характерное для популяции в целом. Одновременная терапия несколькими ПЭП связана с более высоким риском возникновения

врожденных пороков развития, однако вклад каждого препарата и/или самого заболевания отдельно не оценивали.

Прекращение противоэпилептической терапии может привести к обострению заболевания, что, возможно, окажется опасным для матери и плода.

Риск, обусловленный бриварацетамом

Исследования бриварацетама на животных не выявили тератогенного потенциала (см. раздел 5.3).

Данные применения бриварацетама у беременных женщин ограничены.

В клинических исследованиях при применении бриварацетама в качестве дополнительной терапии в комбинации с карбамазепином, отмечено дозозависимое повышение концентрации активного метаболита карбамазепина – эпоксида карбамазепина (см. раздел 4.5). Данных для определения клинической значимости указанного эффекта у беременных недостаточно.

Отсутствуют данные о проникновении бриварацетама через плацентарный барьер у человека. У крыс бриварацетам легко проникает через плаценту. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Бриварацетам не следует применять во время беременности, кроме случаев клинической необходимости, когда польза для матери очевидно превышает потенциальный риск для плода.

Прекращение приема бриварацетама может вызвать обострение заболевания, что может быть опасным для матери и плода.

Лактация

Бриварацетам экскретируется в грудное молоко человека. Решение о прекращении грудного вскармливания или приема бриварацетама принимается на основе оценки необходимости терапии для матери. При одновременном приеме бриварацетама и карбамазепина возможно увеличение количества эпоксида карбамазепина, экскретируемого в грудное молоко. Данных для оценки клинической значимости недостаточно.

Фертильность

Данных о влиянии бриварацетама на фертильность человека нет. У крыс введение бриварацетама не влияло на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Бриварацетам оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Из-за различий в индивидуальной чувствительности к препарату у ряда пациентов может развиваться сонливость, головокружение и другие эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Пациентам рекомендуется не управлять автомобилем и не работать с другими потенциально опасными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата БРИВИАК оценивали у 2388 пациентов, из которых 1740 получали бриварацетам в течение ≥ 6 мес., 1363 пациента – ≥ 12 мес., 923 – ≥ 24 мес. и 569 – ≥ 60 мес. (5 лет).

Наиболее часто (> 10 %) на фоне лечения бриварацетамом отмечали сонливость (14,3 %) и головокружение (11,0 %). Эти нежелательные лекарственные реакции (НЛР) обычно имели легкую или среднюю степень тяжести. Частота развития сонливости и утомляемости (8,2 %) повышалась с увеличением дозы препарата. Виды нежелательных реакций, отмечавшихся в течение первых 7 дней терапии, были аналогичны тем, которые регистрировали на протяжении всего периода лечения.

Частота досрочного завершения терапии вследствие развития НЛР составила 3,5 %, 3,4 % и 4,0 % у пациентов, рандомизированных для получения бриварацетама в дозах 50 мг/сутки, 100 мг/сутки и 200 мг/сутки, соответственно; аналогичный показатель в группе плацебо составил 1,7 %. Наиболее частыми НЛР, приводившими к досрочной отмене бриварацетама, являлись головокружение (0,8 %) и судороги (0,8 %).

Резюме нежелательных реакций

НЛР сгруппированы на основании системно-органных классов Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA) и представлены в соответствии с частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Часто: грипп.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность 1-го типа.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: снижение аппетита.

Психические нарушения

Часто: депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность.

Нечасто: суицидальные мысли, психотическое расстройство, агрессивность, возбуждение.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, сонливость.

Часто: судороги, вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: инфекции верхних дыхательных путей, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Неизвестно: синдром Стивенса – Джонсона⁽¹⁾.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость.

⁽¹⁾ нежелательные реакции на основании опыта пострегистрационного применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения отмечена у 0,5 % (6 из 1099) пациентов, получавших бриварацетам, и у 0 % (0 из 459) пациентов, получавших плацебо. У 4 из этих пациентов количество нейтрофилов было сниженным исходно, и было отмечено дальнейшее снижение показателя на фоне лечения бриварацетамом. Ни один из 6 случаев нейтропии не был серьезным, не требовал специального лечения, не привел к прекращению приема бриварацетама и не сопровождался инфекционными осложнениями.

Суицидальные намерения отмечены у 0,3 % (3 из 1099) пациентов, получавших бриварацетам, и 0,7 % (3 из 459) пациентов, получавших плацебо. В рамках краткосрочных клинических исследований применения бриварацетама у пациентов с эпилепсией случаев самоубийства и суицидальных попыток не отмечали, однако оба этих явления зарегистрированы в фазе открытого продленного исследования.

Во время клинических исследований, реакции, клинические проявления которых указывали на реакции гиперчувствительности немедленного типа (I типа), отмечены у небольшого числа (9 из 3022) пациентов, получавших бриварацетам.

Открытые продленные исследования

Профиль безопасности бриварацетама в краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях был сопоставим с его профилем безопасности у пациентов, которые продолжали применение препарата в длительных открытых фазах на протяжении до 8 лет.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Из 130 пациентов пожилого возраста, включенных в клинические исследования бриварацетама 2–3 фазы (44 с эпилепсией), 100 пациентов были в возрасте 65–74 лет и 30 пациентов – в возрасте 75–84 лет. Профиль безопасности бриварацетама оказался сходным у пациентов пожилого возраста и у более молодых взрослых пациентов.

Дети

Данные о безопасности применения бриварацетама в рамках открытых исследований у детей в возрасте от 1 месяца до < 16 лет ограничены. В общей сложности 152 ребенка (от 1 мес. до < 16 лет) получали бриварацетам в рамках исследования фармакокинетики и последующего наблюдения. Согласно имеющимся ограниченным данным наиболее частыми нежелательными явлениями, расцененными врачом-исследователем как связанные с препаратом, были сонливость (10 %), сниженный аппетит (8 %), утомляемость (5 %) и снижение веса (5 %). Профиль безопасности у детей был сопоставим с профилем безопасности бриварацетама у взрослых. Данные о влиянии на развитие нервной системы отсутствуют. В настоящее время сведения о результатах клинического применения препарата у новорожденных ограничены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки бриварацетама у человека ограничен. У здоровых добровольцев, принимавших однократно бриварацетам в дозе 1400 мг, отмечались сонливость и головокружение.

Дополнительные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационной практике, связанные с передозировкой бриварацетама, соответствуют установленному профилю безопасности бриварацетама.

Лечение

Специфического антидота для бриварацетама нет. В случае передозировки проводится общая поддерживающая терапия. Поскольку с мочой выводится менее 10 % бриварацетама, маловероятно, что гемодиализ будет в значительной степени повышать клиренс бриварацетама (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX23.

Механизм действия

Бриварацетам обладает высокой и селективной аффинностью в отношении белка синаптических везикул 2A (SV2A) в головном мозге – трансмембранного гликопротеина, содержащегося в нейронах и эндокринных клетках на пресинаптическом уровне. Хотя точная роль данного белка в настоящее время неизвестна, было показано, что он модулирует экзоцитоз нейротрансмиттеров.

Связывание с гликопротеином синаптических везикул 2A (SV2A) представляется основным механизмом противосудорожного эффекта бриварацетама.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность бриварацетама в качестве дополнительной терапии ПСП была установлена в трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследованиях препарата в фиксированной дозе у пациентов в возрасте 16 лет и старше.

Исследуемый препарат получали 1558 пациентов, из которых 1099 пациентов получали бриварацетам в дозе от 5 до 200 мг/сутки. Во всех исследованиях был исходный 8-недельный период, после которого следовал 12-недельный период лечения без повышения дозы. В исследование включали пациентов с наличием неконтролируемых ПСП на фоне приема 1 или 2 сопутствующих ПЭП. В период лечения были включены пациенты, у которых в течение исходного периода возникало не менее 8 ПСП.

Первичными конечными точками в исследованиях 3 фазы были процент снижения частоты ПСП в сравнении с плацебо и доля пациентов, достигших снижения частоты ПСП не менее, чем на 50 % относительно исходного уровня. При включении в исследование пациенты

наиболее часто принимали такие ПЭП, как карбамазепин (40,6 %), ламотриджин (25,2 %), вальпроат (20,5 %), окскарбазепин (16,0 %), топирамат (13,5 %), фенитоин (10,2 %) и леветирацетам (9,8 %). При включении во все три исследования медиана частоты судорожных припадков за 28 дней была равна 9. Длительность эпилепсии в среднем составила около 23 лет.

Была продемонстрирована эффективность бриварацетама в качестве дополнительной терапии ПСП у пациентов в возрасте 16 лет и старше в дозах от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки.

В клинических исследованиях снижение частоты судорожных припадков в сравнении с группой плацебо было более выраженным при применении бриварацетама в дозе 100 мг/сутки, чем 50 мг/сутки. За исключением небольшого дозозависимого учащения случаев сонливости и утомляемости применение бриварацетама в дозах 50 мг/сутки и 100 мг/сутки характеризовалось сопоставимой безопасностью, в том числе в отношении нежелательных явлений со стороны ЦНС и на фоне длительной терапии.

По данным объединенного анализа процент пациентов, у которых частота ПСП снизилась по меньшей мере на 50 % относительно исходного уровня на фоне приема бриварацетама в дозах 50 мг/сутки, 100 мг/сутки и 200 мг/сутки, составил, соответственно, 34,2 %, 39,5 % и 37,8 % в сравнении с 20,3 % в группе плацебо (в данный анализ не были включены пациенты, принимавшие леветирацетам).

При объединенном анализе данных трех базовых исследований не выявлено различий эффективности (определенной как снижение частоты ПСП на 50 % относительно исходного уровня) доз бриварацетама в диапазоне от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки в комбинации с индуцирующими или неиндуцирующими ПЭП.

В течение периода лечения, который составил 12 недель, свобода от приступов была достигнута у 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) и 4,0 % (10/249) пациентов, получавших бриварацетам в дозах 50 мг/сутки, 100 мг/сутки и 200 мг/сутки, соответственно, по сравнению с группой плацебо, где этот показатель составил 0,5 % (2/418).

Уменьшение частоты судорожных припадков за 28 дней отмечено у пациентов, исходно страдавших IC типом судорожных припадков (вторичные генерализованные тонико-клонические судороги), принимавших бриварацетам в дозах 50 мг/сутки, 100 мг/сутки и 200 мг/сутки, на 66,6 % (n = 62), 61,2 % (n = 100) и 82,1 % (n = 75), соответственно, в сравнении с плацебо – на 33,3 % (n = 115).

Эффективность бриварацетама как монотерапии не подтверждена. Бриварацетам не рекомендуется применять в качестве монотерапии.

Терапия леветирацетамом

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях леветирацетам был сопутствующим ПЭП приблизительно у 20 % пациентов. Хотя число таких пациентов ограничено, было отмечено, что преимущества бриварацетама в сравнении с плацебо у них не наблюдали, что могло быть следствием конкурентного связывания с гликопротеином SV2A. Дополнительных проблем в безопасности и переносимости данной терапии также не было выявлено.

В третьем исследовании было показано преимущество бриварацетама в дозах 100 мг/сутки и 200 мг/сутки в сравнении с плацебо у пациентов, ранее получавших леветирацетам. У данной подгруппы пациентов меньшая эффективность бриварацетама в сравнении с пациентами, не леченными ранее леветирацетамом, могла быть следствием приема большего числа ПЭП в анамнезе и большей исходной частотой судорожных припадков.

Открытые продленные исследования

После завершения рандомизированных исследований 81,7 % пациентов были включены в длительные открытые фазы применения бриварацетама. Через 6 мес. от включения в рандомизированное исследование отсутствие судорожных припадков было отмечено у 5,3 % ($n = 1500$) пациентов, через 12 мес. – у 4,6 % ($n = 1188$) пациентов и через 24 мес. – у 3,7 % ($n = 847$), получавших бриварацетам. Однако, учитывая тот факт, что значительная часть пациентов (26 %) досрочно прекратила участие в продленных исследованиях из-за отсутствия эффективности, нельзя исключить, что в анализ данных была включена непредставительная выборка, так как оставшиеся пациенты лучше отвечали на терапию, чем досрочно выбывшие.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В три базовых двойных слепых плацебо-контролируемых исследования были включены 38 пациентов в возрасте от 65 до 80 лет. Эффективность бриварацетама у пациентов пожилого возраста была сопоставима с таковой у лиц более молодого возраста, хотя данные ограничены.

Дети

Эффективность и переносимость бриварацетама у детей в возрасте младше 16 лет не установлены (см. раздел 5.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Бриварацетам характеризуется линейной и независимой от длительности терапии фармакокинетикой, низкой внутри- и межиндивидуальной вариабельностью, а также полной абсорбцией, очень небольшой степенью связывания с белками плазмы крови, экскрецией почками после экстенсивной биотрансформации и наличием фармакологически неактивных метаболитов.

Абсорбция

Бриварацетам быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь, и его абсолютная биодоступность составляет приблизительно 100 %. Медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) при приеме таблеток натошак составляет 1 ч (разброс значений $T_{\max}$ от 0,25 до 3 ч).

Одновременный прием бриварацетама с пищей с высоким содержанием жиров замедляет скорость всасывания (медиана $T_{\max} = 3$ ч) и снижает максимальную концентрацию препарата в плазме крови на 37 %, в то время как степень всасывания остается неизменной.

Распределение

Бриварацетам мало связывается с белками плазмы крови (≤ 20 %). Объем распределения составляет 0,5 л/кг, что близко по значению к общему объему жидкости в организме.

Благодаря липофильности ($\text{Log } P$) бриварацетам хорошо проникает через клеточные мембраны.

Биотрансформация

Бриварацетам первично метаболизируется путем гидролиза амидной составляющей с образованием соответствующей карбоновой кислоты (приблизительно 60 % от дозы), вторично – путем гидроксилирования пропиловой боковой цепи (приблизительно 30 % от дозы). Гидролиз амидной составляющей с образованием карбоновой кислоты (34% дозы, выведенной почками) опосредуется печеночной и внепеченочной амидазой. *In vitro* гидроксилирование бриварацетама опосредуется первично изоферментом CYP2C19. Оба метаболита при дальнейшем превращении образуют гидроксилированную кислоту. *In vivo* у

людей с неактивным изоферментом CYP2C19 вследствие мутации, образование гидрокси метаболита снижено в 10 раз, тогда как концентрация бриварацетама повышается на 22 % или 42 % у субъектов с одним или обеими мутировавшими аллелями. Указанные три метаболита не обладают фармакологической активностью.

Элиминация

Бриварацетам преимущественно метаболизируется и выводится почками. Более 95 % дозы, включая метаболиты, выводится почками в течение 72 ч после приема.

Менее 1 % дозы выводится кишечником и менее 10 % дозы выводится в неизменном виде почками. Терминальный период полувыведения бриварацетама ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 9 ч. Общий плазменный клиренс бриварацетама у пациентов составляет 3,6 л/ч.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика пропорциональна дозе в диапазоне от 10 мг до, по крайней мере, 600 мг.

Лекарственные взаимодействия

Бриварацетам выводится по нескольким путям, включая экскрецию почками, не опосредованный изоферментами CYP гидролиз и опосредованное изоферментами CYP окисление. В исследованиях *in vitro* показано, что бриварацетам не является субстратом человеческого гликопротеина (P-gp), протеинов человека, отвечающих за множественную лекарственную резистентность (MRP1 и MRP2) и, вероятно, полипептидов-переносчиков органических анионов 1B1 (OATP1B1) и (OATP1B3).

Эксперименты *in vitro* показали, что биотрансформация бриварацетама существенно не зависит от ингибиторов изоферментов CYP (например, CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 и 3A4).

В исследованиях *in vitro* показано, что бриварацетам не является ингибитором изоферментов CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 или транспортеров P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 и OCT1 в концентрациях, сопоставимых с применяемыми в клинике. Также в исследованиях *in vitro* бриварацетам не индуцировал изофермент CYP1A2.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Значение концентрации бриварацетама в плазме крови, составляющее 50 % от максимальной эффективной концентрации (EC_{50}) соответствует 0,57 мг/л. Данная концентрация в плазме крови несколько превышает медиану значения экспозиции бриварацетама после приема дозы 50 мг/сутки. Дальнейшее снижение частоты судорожных припадков отмечено при увеличении дозы до 100 мг/сутки, эффективность достигает плато при приеме препарата в дозе 200 мг/сутки.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В исследовании у пациентов пожилого возраста (в возрасте 65–79 лет, с клиренсом креатинина 53–98 мл/мин/1,73 м²), получавших бриварацетам в дозе 400 мг/сутки за два приема, период полувыведения препарата составил 7,9 ч и 9,3 ч в группах 65–75 лет и старше 75 лет, соответственно. В равновесном состоянии клиренс бриварацетама у пациентов пожилого возраста был близким (0,76 мл/мин/кг) к клиренсу у здоровых молодых мужчин (0,83 мл/мин/кг).

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м², без потребности в гемодиализе) концентрация бриварацетама в плазме крови (определяемая

по AUC) была умеренно повышена (на 21 %) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых добровольцев. При этом, концентрации кислотных, гидроксильных и гидроксикислотных метаболитов повышались в 3, 4 и 21 раз, соответственно. Почечный клиренс указанных неактивных метаболитов снижался в 10 раз. По результатам доклинических исследований безопасность гидроксикислотных метаболитов не вызвала опасений.

Бриварацетам не изучали у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетическое исследование у пациентов с циррозом печени (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью) выявило сопоставимое повышение экспозиции бриварацетама, независимо от степени выраженности заболевания (50 %, 57 % и 59 %), в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев.

Масса тела

Выявлено снижение равновесной концентрации бриварацетама в плазме крови на 40 % у пациентов с массой тела в диапазоне от 46 до 115 кг. Однако такое различие в фармакокинетике бриварацетама расценено как клинически незначимое.

Пол

Клинически значимых различий в фармакокинетике бриварацетама у пациентов разного пола не выявлено.

Раса

Раса (европеоидная, монголоидная) не оказывала значимого влияния на параметры фармакокинетики бриварацетама, по результатам популяционного фармакокинетического моделирования у больных эпилепсией. Количество пациентов другого этнического происхождения было ограниченным.

Дети

В фармакокинетическом исследовании у 99 детей в возрасте от 1 мес. до 16 лет, получавших раствор бриварацетама внутрь, концентрация бриварацетама в плазме крови была пропорциональна принятой дозе во всех возрастных группах. Данные популяционного фармакокинетического моделирования показали, что доза 2,0 мг/кг два раза в сутки приводит к такой же средней равновесной концентрации в плазме крови, как доза 100 мг два раза в сутки у взрослых.

5.3. Данные доклинической безопасности

В фармакологических исследованиях безопасности выявлено преимущественное влияние на ЦНС (в основном, транзиторное угнетение ЦНС и снижение спонтанной двигательной активности), наблюдавшееся при введении препарата в дозах, значительно (более чем в 50 раз) превышавших фармакологически активную дозу бриварацетама 2 мг/кг. Бриварацетам не оказывал влияния на обучаемость и память.

Не было выявлено патологических изменений в печени крыс и обезьян при хроническом применении бриварацетама в дозах, намного (от 5 до 42 раза) превышающих терапевтическую дозу 200 мг/сутки. Были зарегистрированы признаки поражения ЦНС, которые с течением времени ослабевали (подавленность, потеря равновесия, дискоординация), у обезьян при применении бриварацетама в дозах, в 64 раза превышающих клиническую $C_{\max}$. У собак применение бриварацетама привело к развитию изменений в печени, в основном, к порфирии, в дозах, обеспечивающих экспозицию (определяемую по AUC), близкую к средней экспозиции у человека при приеме дозы 200 мг/сутки. Однако токсикологические данные по

бриварацетаму и структурно близким компонентам показывают, что развитие изменений в печени собак происходит по механизмам, не свойственным людям.

В исследованиях генотоксичности не было выявлено мутагенной или кластогенной активности. Исследования канцерогенности на крысах не обнаружили онкогенного потенциала, тогда как возросшая частота случаев гепатоцеллюлярных опухолей у самцов мышей была расценена как обусловленная негенотоксичным механизмом действия, имеющим отношение к фенobarбиталоподобной индукции печеночных ферментов, что является известным феноменом, специфичным для грызунов.

Бриварацетам не оказывал влияния на фертильность самцов и самок, не выявлено тератогенного потенциала в экспериментах на крысах и кроликах. Эмбриотоксичность отмечена при применении бриварацетама у беременных самок кроликов в дозе, токсичной для самки, при которой экспозиция в 8 раз превышает клиническую экспозицию при максимальной рекомендуемой дозе. У крыс бриварацетам быстро проникал через плаценту и выделялся с молоком лактирующих крыс в концентрации, близкой к концентрации в плазме крови матери.

Исследования на крысах не выявили потенциальной возможности развития лекарственной зависимости.

Исследования на неполовозрелых животных

У неполовозрелых крыс при экспозиции бриварацетама, в 6–15 раз превышающей клиническую экспозицию при максимальной рекомендуемой дозе, было отмечено неблагоприятное влияние на процессы развития (смертность, клинические признаки, снижение массы тела и снижение массы мозга).

Не было выявлено негативного влияния на функцию ЦНС, а также нейропатологических и гистопатологических изменений мозга. У неполовозрелых собак при применении бриварацетама в дозе, обеспечивающей экспозиции в 6 раз выше терапевтического уровня, изменения были сходными с изменениями у взрослых животных.

Не было отмечено побочных эффектов с учетом стандартных критериев для оценки процессов развития и созревания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

БРИВИАК, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Бетадекс

Лактоза безводная

Магния стеарат

Поливиниловый спирт

Тальк

Полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350

Титана диоксид

БРИВИАК, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Бетадекс

Лактоза безводная

Магния стеарат

Поливиниловый спирт

Тальк

Полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид черный

БРИВИАК, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Бетадекс

Лактоза безводная

Магния стеарат

Поливиниловый спирт

Тальк

Полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

БРИВИАК, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Бетадекс

Лактоза безводная

Магния стеарат

Поливиниловый спирт

Тальк

Полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид черный

БРИВИАК, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Бетадекс

Лактоза безводная

Магния стеарат

Поливиниловый спирт

Тальк

Полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид черный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

Упаковка с блистерами по 14 таблеток

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПТФХЭ и алюминиевой фольги. По 1 блистеру (для таблеток 10 мг) или по 4 блистера (для таблеток 25 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг) вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Картонная пачка имеет систему контроля первого вскрытия и защитную голограмму.

Упаковка с индивидуальными блистерами, предназначенная для стационаров

По 1 таблетке в индивидуальный блистер из ПВХ/ПТФХЭ и алюминиевой фольги. По 100 индивидуальных блистеров вместе с 5 листками-вкладышами в картонную пачку.

Картонная пачка имеет систему контроля первого вскрытия и защитную голограмму.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Бельгия

ЮСБ Фарма СА

Алле де ля Решерш 60, 1070 Брюссель, Бельгия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЮСБ Фарма Логистикс»

123112, г. Москва, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, наб. Пресненская, д.10, Блок С, 13 этаж.

Телефон: (495) 644-33-22

Факс: (495) 644-33-29

Электронная почта: UBCares.ru@ucb.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007797)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата БРИВИАК доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.