

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRİVİACT® 10 mg/ml Enjeksiyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ml' de:

Brivarasetam 10 mg

5 ml'lik flakon 50 mg brivarasetam içermektedir.

Yardımcı maddeler:

5 ml'lik flakonda:

Sodyum klorür 45 mg

Sodyum asetat (trihidrat) 8,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz, steril çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Brivarasetam, 16 yaş ve üstündeki erişkin ve adölesan epilepsili hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde ek tedavi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu, doktorun, potansiyel istenmeyen etkilere karşın nöbet sayısında gereken azalmanın değerlendirmesine göre günde 50 mg veya 100 mg'dır. Doz, sabah bir kez ve akşam bir kez olmak üzere, iki eşit doza bölünerek uygulanmalıdır. Hastanın bireysel yanıtı ve tolerabilitesine göre doz aralığı günde 50 mg ila 200 mg olarak ayarlanabilir.

Brivarasetamın 4 günden uzun süreyle, günde iki kez intravenöz uygulanması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Brivarasetam tedavisine intravenöz veya oral uygulama şeklinde başlanabilir. Oral uygulamadan intravenöz uygulamaya geçilirken (veya tersi), toplam günlük doz ve uygulama sıklığı sürdürülmelidir. Brivarasetam enjeksiyonluk çözelti, oral uygulamanın geçici olarak mümkün olmadığı hastalar için alternatif bir tedavidir.

- İntravenöz bolus: brivarasetam seyreltilmeden intravenöz bolus şeklinde uygulanabilir.
- İntravenöz infüzyon: brivarasetam geçimli bir seyreltici ile seyreltilebilir ve 15 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir (Bkz. bölüm 6.6). Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Eğer hasta bir veya birden daha fazla dozu almayı unutursa, hastanın hatırlar hatırlamaz tek bir doz alması ve bir sonraki dozu her zamanki sabah veya akşam saatinde alması önerilmektedir. Böylece brivarasetam plazma konsantrasyonunun etkililik düzeyinin altına düşmesi ve ani nöbetlerin ortaya çıkması önlenir.

Eğer brivarasetam ile tedavinin kesilmesi gerekiyorsa bunun günlük dozun haftada bir 50 mg azaltılarak kademeli olarak yapılması önerilir. 1 hafta boyunca günde 50 mg brivarasetam ile tedaviden sonra, doz günde 20 mg'a düşürülerek son bir haftalık tedavi önerilir.

Status epileptikus gibi akut durumlarda brivarasetam bolus enjeksiyonu veya intravenöz enjeksiyonu çalışılmamıştır, bu yüzden brivarasetamın bu gibi durumlarda kullanımı önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

i.v. (intravenöz) yoldan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2). Brivarasetam, mevcut veri bulunmadığından, son dönem böbrek hastalığı olan ve diyalize giren hastalarda önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Kronik karaciğer hastalarında brivarasetam maruziyeti daha yüksek olmuştur. Günde 50 mg başlangıç dozu düşünülmelidir. Karaciğer yetmezliğinin tüm aşamalarında, 2'ye bölünmüş dozlar halinde uygulanan maksimum 150 mg'lık günlük doz önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşın altındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililik henüz tespit edilmediğinden, brivarasetamın çocuk ve ergenlerde kullanımı önerilmez. Mevcut güncel veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de verilmiştir fakat pozolojiye yönelik herhangi bir öneride bulunulamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

65 yaş ve üzerindeki hastalara ilişkin klinik çalışma sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Brivarasetama veya diğer pirolidon türevlerine veya brivarasetamın içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntihar düşüncesi ve davranışı:

Birçok endikasyon için, brivarasetam da dahil olmak üzere antiepileptik ilaçlarla (AEİ'ler) tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçların randomize, plasebo kontrollü çalışmalarının bir meta-analizi intihar düşüncesi ve davranışı riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veri brivarasetam için artan risk olasılığını göz ardı etmemektedir.

Hastalar intihar düşüncesi ve davranışları açısından izlenmelidir ve uygun tedavi verilmesi düşünülmelidir. Herhangi bir intihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Öncesinde mevcut karaciğer yetmezliği olan hastalarda brivarasetam kullanımına ilişkin sınırlı klinik veri bulunmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamaları önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 0,83 mmol (19,14 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Farmakodinamik etkileşimler

Levetirasetam ile birlikte tedavi:

Klinik çalışmalarda her ne kadar sayı sınırlı olsa da, eşzamanlı levetirasetam alan hastalarda plaseboya karşı brivarasetam için herhangi bir fayda gözlenmemiştir. Herhangi bir ilave güvenlik veya tolerabilite endişesi gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Alkol ile etkileşim:

Sağlıklı gönüllülerde 200 mg tek doz brivarasetam ile 0,6 g/L etanolün sürekli infüzyonu ile gerçekleştirilen bir farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim çalışmasında, herhangi bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir, fakat brivarasetam alkolün psikomotor işlev, dikkat ve hafıza üzerindeki etkisini neredeyse iki katına çıkarmıştır. Brivarasetamın alkol ile birlikte alımı önerilmemektedir.

Farmakokinetik etkileşimler

Diğer ajanların brivarasetamın farmakokinetiği üzerindeki etkileri:

In vitro veriler brivarasetamın düşük etkileşim potansiyeli olduğunu göstermektedir. Brivarasetamın ana dağılım yolağı CYP'ye bağımlı olmayan hidroliz aracılığıylaadır. İkinci bir dağılım yolağı, CYP2C19'un aracılık ettiği hidroksilasyon içermektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Brivarasetam plazma konsantrasyonları CYP2C19 güçlü inhibitörleri (ör. flukonazol, fluvoksamin) ile eşzamanlı kullanıldığında artabilir, ancak klinik olarak ilişkili CYP2C19-aracılı etkileşim riskinin düşük olduğu düşünülmektedir.

Rifampisin

Sağlıklı gönüllülerde, güçlü enzim indükleyicisi rifampisin ile birlikte uygulama (5 gün boyunca 600 mg/gün), plazma konsantrasyon eğrisinin altında kalan brivarasetam alanını (EAA) %45 oranında düşürmüştür. Hekimler rifampisin ile tedaviye başlayan veya tedaviyi bitiren hastalarda brivarasetam dozunu ayarlamayı dikkate almalıdır.

Güçlü enzim indükleyici AEİ'ler

Güçlü enzim indükleyici AEİ'ler (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) ile birlikte uygulandığında Brivarasetam plazma konsantrasyonları azalır, ancak doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Tablo 1).

Diğer enzim indükleyiciler

Diğer güçlü enzim indükleyiciler de (St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, bilinen adı sarı kantaron) gibi) brivarasetama sistemik maruziyeti azaltabilir. Bu yüzden, St. John's Wort ile tedaviye başlanırken veya tedavi bırakılırken dikkatli olunmalıdır.

Brivarasetamın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

Günde 50 veya 150 mg brivarasetam alımı midazolamın (CYP3A4 ile metabolize edilmiş) EAA'sını etkilememektedir. Klinik olarak ilişkili CYP3A4 etkileşimleri riskinin düşük olduğu düşünülmektedir.

In vitro çalışmalar, brivarasetamın CYP2C19 dışındaki CYP450 izoformları ile az miktarda inhibisyon sergilediğini ya da hiç inhibisyon sergilemediğini göstermiştir. Brivarasetam CYP2C19 ile metabolize edilmiş tıbbi ürünlerin (ör. lansoprazol, omeprazol, diazepam) plazma konsantrasyonlarını artırabilir. *In vitro* test edildiğinde brivarasetam CYP1A1/2'yi indüklememiştir, ancak CYP3A4 ve CYP2B6'yı indüklemiştir. *In vivo* CYP3A4 indüksiyonu bulunmamıştır (Bkz. yukarıda midazolam). CYP2B6 indüksiyonu *in vivo* olarak araştırılmamıştır ve brivarasetam CYP2B6 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerin (ör. efavirenz) plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Taşıyıcılar üzerindeki potansiyel inhibitör etkisini belirlemek için gerçekleştirilen *in vitro* etkileşim çalışmalarında, OAT3 dışında klinik ile ilişkili etkilerin olmadığı sonucuna varılmıştır. *In vitro* brivarasetam, en yüksek klinik dozdaki C_{maks} değerinden 42 kat daha yüksek bir yarı maksimal inhibisyon konsantrasyonu ile OAT3'ü inhibe eder. Günde 200mg brivarasetam OAT3 ile taşınan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonunun artırabilir.

Antiepileptik ilaçlar:

Brivarasetam (50 mg/gün ila 200 mg/gün) ile diğer AEİ'ler arasındaki potansiyel etkileşimler, tüm faz 2-3 çalışmalarından bildirilen plazma ilaç konsantrasyonlarının birleştirilmiş analizinde ve plasebo kontrollü faz 2-3 çalışmaların popülasyon farmakokinetik analizinde ve atanmış ilaç-ilaç etkileşim çalışmalarında (belirtilen AEİ'ler için: karbamazepin, lamotrijin, fenitoin ve topiramat) araştırılmıştır. Etkileşimlerin plazma konsantrasyonu üzerindeki etkisi tablo 1'de özetlenmektedir (Artma "↑" ile, azalma "↓" ile, plazma konsantrasyonu altında kalan alana karşı zaman eğrisi "EAA" ile ve gözlemlenen maksimum konsantrasyon C_{maks} ile gösterilmiştir.).

Tablo 1: Brivarasetam ile diğer AEİ'ler arasındaki farmakokinetik etkileşimler

Bir arada uygulanan AEİ	AEİ'nin brivarasetam plazma konsantrasyonu üzerindeki etkisi	Brivarasetamın AEİ plazma konsantrasyonu üzerindeki etkisi
Karbamazepin	EAA %29 ↓ C _{maks} 13 % ↓ Doz ayarlanmasına gerek yoktur.	Karbamazepin – Yoktur Karbamazepin – epoksit ↑ (Aşağıdaki bölüme bakınız.) Doz ayarlanmasına gerek yoktur.
Klobazam	Veri bulunmamaktadır	Yoktur
Klonazepam	Veri bulunmamaktadır	Yoktur
Lakozamid	Veri bulunmamaktadır	Yoktur
Lamotrijin	Yoktur	Yoktur
Levetirasetam	Yoktur	Yoktur
Okskarbazepin	Yoktur	Yoktur (monohidroksi türevi, MHD)
Fenobarbital	EAA %19 ↓ Doz ayarlanmasına gerek yoktur.	Yoktur
Fenitoin	EAA %21 ↓ Doz ayarlanmasına gerek yoktur.	Yoktur ^a EAA %20 ↑ ^a C _{maks} %20 ↑
Pregabalın	Veri bulunmamaktadır	Yoktur
Topiramat	Yoktur	Yoktur
Valproik asit	Yoktur	Yoktur
Zonisamid	Veri bulunmamaktadır	Yoktur

^a Brivarasetamın 400 mg/gün'lük supratrapötik doz uygulamasını içeren bir çalışma baz alınmıştır.

Karbamazepin

Brivarasetam, orta kuvvetli, tersinebilir bir epoksit hidrolaz inhibitörü olup karbamazepinin aktif metaboliti olan karbamazepin epoksit konsantrasyonunda artışa neden olur. Kontrollü çalışmalarda, karbamazepin epoksit plazma konsantrasyonu 50 mg/gün, 100 mg/gün ve 200 mg/gün brivarasetam dozlarında düşük bir değişkenlik ile sırasıyla ortalama %37, %62 ve %98 artış göstermiştir. Güvenlilik riski gözlenmemiştir. brivarasetam ve valproatın karbamazepin epoksitin EAA'sı üzerinde ilave bir etkisi yoktur.

Oral kontraseptifler:

Brivarasetamın (100 mg/gün) etinil estradiol (0,03 mg) ve levonorgestrel (0,15 mg) içeren bir oral kontraseptif ile bir arada uygulanması her iki maddenin de farmakokinetiğini

etkilememiştir. Brivarasetam 400 mg/gün dozunda (önerilen günlük maksimum dozun iki katı) etinil estradiol (0,03 mg) ve levonorgestrel (0,15 mg) içeren bir oral kontraseptif ile birlikte uygulandığında, ovülasyon baskılama üzerinde herhangi bir etki olmaksızın östrojen ve progestin EAA değerlerinde sırasıyla %27 ve %23'lük bir azalma gözlenmiştir. Endojen belirteçler estradiol, progesteron, luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)'nin konsantrasyon-zaman profillerinde genel olarak bir değişiklik olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon: 16 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenlik henüz tespit edilmediğinden brivarasetamın çocuk ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda brivarasetam ile tedavi öncesinde etkin doğum kontrol yöntemi hekim tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir (Bkz. Gebelik Dönemi)

Eğer hasta hamile kalmaya karar verirse, brivarasetam kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Epilepsi ve genel olarak antiepileptik ilaçlara ilişkin risk

Tüm antiepileptik ilaçlar için, tedavi gören epilepsili kadınların çocuklarında malformasyon prevalansının, genel popülasyonda görülen yaklaşık %3'lük orandan iki ila üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tedavi gören popülasyonda malformasyonlardaki artış politerapi ile not edilmiştir, ancak, tedavinin ve/veya altta yatan rahatsızlığın sorumlu olduğuna dair kapsam açığa kavuşturulmamıştır. Antiepileptik tedavilerin kesilmesi hastalığın şiddetlenmesine neden olabilir, bu da anne ve fetüse zarar verebilir.

Brivarasetama ilişkin risk

Brivarasetamın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. İnsanlarda plasenta yoluyla geçiş konusunda herhangi bir veri bulunmamaktadır, fakat brivarasetamın sıçanlarda plasentaya kolaylıkla geçtiği görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, sıçanlarda veya tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Klinik çalışmalarda, brivarasetam ek tedavi olarak kullanılmıştır ve karbamazepin ile birlikte kullanıldığında aktif metabolit karbamazepin-epoksitin konsantrasyonunda doza bağlı bir artışa neden olmuştur (Bkz. Bölüm 4.5). Bu etkinin gebelikteki klinik önemini saptamak için yeterli veri mevcut değildir.

Önleyici tedbir olarak, brivarasetam klinik açıdan gerekli olmadıkça (brivarasetamın anne için olası yararları, fetus üzerindeki olası zararlarına göre üstünse kullanılabilir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Brivarasetamın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlarla yürütülen çalışmalar brivarasetamın anne sütü ile atıldığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İlacın anne için faydası dikkate alınarak emzirmenin kesilmesi veya brivarasetam ile tedavinin kesilmesine dair karar verilmelidir. Brivarasetam ile karbamazepinin birlikte kullanılması durumunda, anne sütünde salgılanan karbamazepin-epoksit oranı artabilir. Bunun klinik açıdan önemini saptamak için yeterli veri mevcut değildir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Brivarasetamın insanlardaki fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir. Sıçanlarda brivarasetamın fertilite üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Brivarasetamın araç ve makine kullanımı üzerinde minör ya da orta derecede etkisi vardır.

Bireysel hassasiyetteki olası farklılıklardan dolayı, bazı hastalarda somnolans, sersemlik hissi ve santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkili diğer belirtiler görülebilir.

Bu nedenle, bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların, brivarasetamın bu beceriler üzerindeki etkilerine alışana kadar araç veya potansiyel tehlike yaratabilecek makine kullanmaları önerilmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Epilepsili hastalarda gerçekleştirilen kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda, 2388 gönüllüye brivarasetam verilmiş, bu gönüllülerden 1740'ı ≥ 6 ay, 1363'ü ≥ 12 ay, 923'ü ≥ 24 ay ve 569'u ≥ 60 ay (5 yıl) süreyle tedavi edilmiştir.

Brivarasetam tedavisi ile en sık bildirilen ($>10\%$) advers reaksiyonlar; somnolans ($14,3\%$) ve sersemlik hissidir ($11,0\%$). Bunlar genel olarak hafif ila orta şiddetlidir. Somnolans ve yorgunluk ($8,2\%$) dozun arttırılmasıyla birlikte daha yüksek insidanda bildirilmiştir. Tedavinin ilk 7 gününde bildirilen advers reaksiyonların türleri, toplam tedavi döneminde bildirilenlerle benzer olmuştur.

Advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviden kesilme oranı, brivarasetama randomize edilen hastalar arasında 50 mg/gün, 100 mg/gün ve 200 mg/gün dozlarında sırasıyla $3,5\%$, $3,4\%$ ve $4,0\%$ ve plaseboya randomize edilen hastalarda ise $1,7\%$ bulunmuştur. Brivarasetam ile tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon sersemlik hissi ($0,8\%$) ve konvülsiyondur ($0,8\%$).

Advers reaksiyonların listesi:

Brivarasetam klinik çalışmaları güvenlik veri tabanının tümü değerlendirilerek belirlenmiş advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve sıklıklarına göre listelenmiştir.

Sıklıklar MedDRA sınıflamasına göre şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$) seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyet derecesi gittikçe azalacak şekilde sıralanmıştır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Grip

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Tip I aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, anksiyete, uykusuzluk, irritabilite

Yaygın olmayan: İntihar düşüncesi, psikotik bozukluk, agresyon, ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik hissi, somnolans

Yaygın: Konvülsiyon, vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, kabızlık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, infüzyon yeri ağrısı

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonları ile ilgili açıklamalar:

Nötropeni brivarasetam hastalarının %0,5'inde (6/1099) ve plasebo hastalarının %0'ında (0/459) bildirilmiştir. Bu hastalardan dördü, başlangıçta düşük nötrofil sayısına sahiptir ve brivarasetam tedavisine başladıktan sonra nötrofil sayısında ilave bir düşüş yaşamışlardır. 6 nötropeni vakasının hiçbirisi, özel bir tedavi gerektirecek ya da brivarasetam tedavisinin kesilmesine neden olacak kadar ağır olmamıştır ve hiçbirinde buna bağlı enfeksiyon ortaya çıkmamıştır.

İntihar düşüncesi brivarasetam hastalarının %0,3'ünde (3/1099) ve plasebo hastalarının %0,7'sinde (3/459) bildirilmiştir. Epilepsi hastalarıyla yürütülen kısa süreli brivarasetam klinik çalışmalarında herhangi bir intihar ya da intihar girişimi vakası olmamıştır ancak açık etiketli uzatma çalışmalarında her ikisi de bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Erken (Tip I) aşırı duyarlılığı düşündüren reaksiyonlar, klinik geliştirme esnasında az sayıdaki (9/3022) brivarasetam hastası için bildirilmiştir.

İntravenöz uygulama ile gözlemlenen advers reaksiyonlarla, oral yolla gözlemlenen advers reaksiyonların genellikle benzer olduğu görülmüştür. Hastaların %2,8'inde intravenöz uygulama infüzyon yeri ağrısı ile ilişkilendirilmiştir.

Açık etiketli uzatma çalışmaları:

Açık etiketli uzatma çalışmalarındaki (8 yıla kadar) güvenlilik profili, kısa süreli plasebo kontrollü çalışmalarda gözlemlenen güvenlilik profili ile benzer olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

1 ay - 16 yaş arası çocuklar için açık etiketli çalışmalardan elde edilen güvenlilik verileri sınırlıdır. Bir farmakokinetik çalışmada ve ilgili takip çalışmasında, 152 çocuğun tamamı (1 ay ila 16 yaş) brivarasetam ile tedavi edilmiştir. Elde edilen sınırlı verilere göre, araştırmacı tarafından en sık raporlanan, ilaç bağlantılı olduğu düşünülen advers olaylar somnolans (%10), iştah azalması (%8), yorgunluk (%5) ve kilo kaybı (%5) olmuştur. Güvenlilik profili yetişkinler için bilinen profil ile uyumlu gözükmemektedir. Sinirsel gelişim ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Mevcut durumda, yenidoğanlarla ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerin 130'u brivarasetam faz 2/3 geliştirme programına kaydolmuştur (44'ü epilepsi hastasıdır.), 100'ü 65-74 yaş, 30'u ise 75-84 yaş aralığındadır. Yaşlı hastalardaki güvenlilik profili daha genç yetişkin hastalarda gözlenen ile benzer görünmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

İnsanlarda brivarasetam doz aşımına ilişkin sınırlı klinik veri mevcuttur. 1400 mg'lık tek doz brivarasetam alan sağlıklı bir gönüllüde somnolans ve sersemlik hissi bildirilmiştir.

Tedavi:

Brivarasetam ile doz aşımının spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımının tedavisi genel destekleyici önlemleri içermelidir. Brivarasetamın %10'undan azı idrarla atıldığından, hemodiyaliz brivarasetam klirensini önemli derecede artırması beklenmez (Bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiepileptikler, Diğer antiepileptikler

ATC kodu: N03AX23

Etki mekanizması:

Brivarasetam, nöronlarda ve endokrin sistem hücrelerinde presinaptik seviyede bulunan, transmembran bir glikoprotein olan sinaptik vezikül protein 2A (SV2A) için yüksek ve selektif afinite gösterir. Bu proteinin kesin rolü hala açıklanmayı beklese de nörotransmitterlerin ekzositozunu düzenlediği gösterilmiştir. SV2A'ya bağlanmanın, brivarasetamın antikonvülsan aktivitesinin ana mekanizması olduğu kabul edilmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlik:

Brivarasetamın parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisindeki etkililiği, 16 yaş ve üzeri gönüllüler ile gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü, sabit dozlu, çok merkezli 3 çalışmada tespit edilmiştir. Çalışmalarda, günlük brivarasetam dozu 5 ila 200 mg/gün arasında değişmiştir. Tüm çalışmalarda 8 haftalık bir başlangıç dönemi ve bunu takiben doz titrasyonu gerekmeksizin 12 haftalık tedavi süresi uygulanmıştır. 1558 hasta çalışma ilacı almış olup bunlardan 1099'u brivarasetam kullanmıştır. Çalışmaya dahil olma kriteri, hastaların bir veya iki eşzamanlı AEİ ile tedavisine rağmen kontrol sağlanamamış parsiyel başlangıçlı nöbetlerinin olması gerekliliğidir. Başlangıç döneminde hastaların en az 8 parsiyel başlangıçlı nöbet geçirmiş olması gerekmektedir. Faz 3 çalışmalarının birincil sonlanım noktaları, parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında plaseboya karşı yüzde azalma ile parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında başlangıçtan itibaren %50 azalmaya bağlı %50 yanıt veren oranıdır.

Çalışmanın başlama zamanında en yaygın olarak kullanılan AEİ'ler karbamazepin (%40,6), lamotrijin (%25,2), valproat (%20,5), okskarbazepin (%16,0), topiramet (%13,5), fenitoin (%10,2) ve levetirasetam (%9,8) olmuştur. Bu 3 çalışmada medyan başlangıç nöbet sıklığı 28 gün başına 9 nöbet şeklindedir. Hastaların ortalama epilepsi süresi yaklaşık olarak 23 yıldır.

Etkililik sonuçları Tablo 2'de özetlenmektedir. Genel olarak, brivarasetam, 50 mg/gün ile 200 mg/gün doz aralığında 16 yaşın üzerindeki hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde etkili olmuştur.

Tablo 2: 28 gün başına parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığı için başlıca etkililik sonuçları

Çalışma	Plasebo	Brivarasetam		
		* İstatistiksel olarak anlamlı (p-değeri)		
		50 mg/gün	100 mg/gün	200 mg/gün
Çalışma N01253 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
%50 yanıt veren oranı	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Plaseboya göre yüzde azalma (%)	NA	22,0* (p=0,0040)	~	~
Çalışma N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
%50 yanıt veren oranı	20,0	27.3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Plaseboya göre yüzde azalma (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Çalışma N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249

%50 yanıt veren oranı	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Plaseboya göre yüzde azalma (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = çalışma ilacından en az bir doz almış olan randomize edilmiş hastalar

~ Çalışılmamış doz

* İstatistiksel olarak anlamlı

NA Uygulanabilir değildir

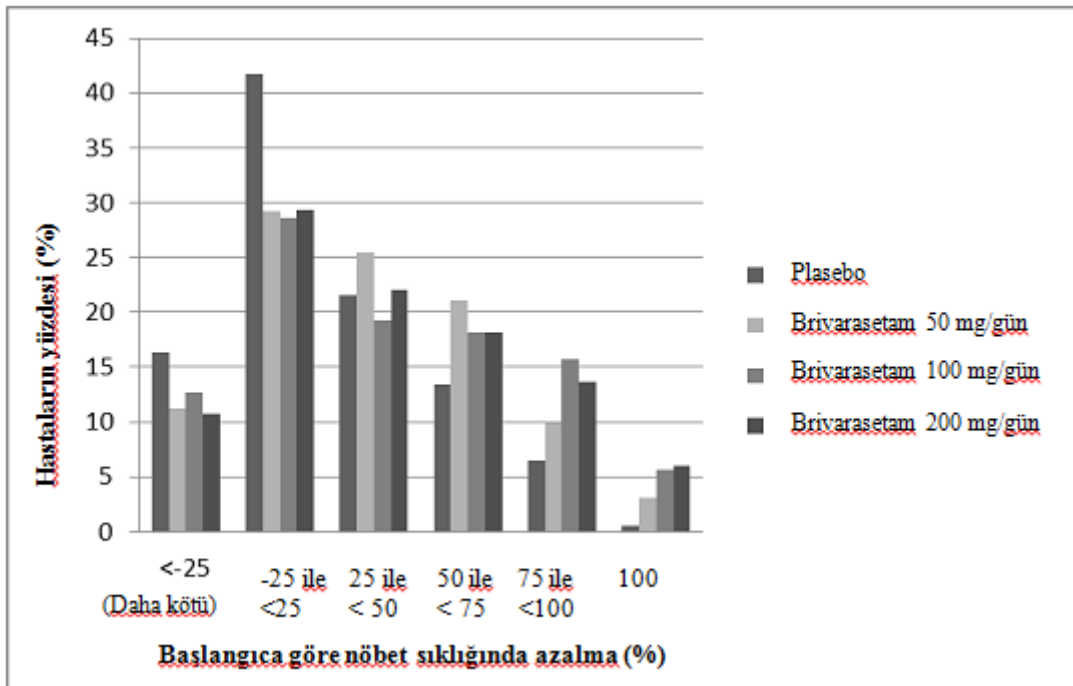
(1) Hastaların yaklaşık %20'si eşzamanlı levetirasetam tedavisindedir

(2) N01252 için birincil sonuç, ardışık test prosedürüne göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. 100 mg/gün dozu nominal olarak anlamlı olmuştur.

Klinik çalışmalarda, nöbet sıklığında plaseboya karşı azalma 100 mg/gün'lük dozda 50 mg/gün'lük dozda olduğundan daha yüksek olmuştur. Somnolans ve yorgunluğun insidansında doza bağlı artışlar dışında brivarasetam 50 mg/gün ile 100 mg/gün'ün güvenlik profili, uzun dönem kullanımda SSS bağlantılı advers olaylar dahil, benzer olmuştur.

Şekil 1'de üç çalışmada 28 gün başına parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında başlangıca göre azalma sıklığı kategorisine göre hasta yüzdeleri (eşzamanlı levetirasetam alan hastalar hariç) gösterilmektedir. Parsiyel başlangıçlı nöbetlerde %25'in üzerinde artışı olan hastalar solda "daha kötü" ifadesi ile gösterilmektedir. Parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında başlangıca göre yüzde azalmada iyileşme gösteren hastalar en sağdaki 4 kategoride gösterilmektedir. Nöbet sıklığında en az %50 azalma gösteren hastaların yüzdeleri plasebo, 50 mg/gün, 100 mg/gün ve 200 mg/gün için sırasıyla %20,3, %34,2, %39,5 ve %37,8 olmuştur.

Şekil 1: Üç çift kör pivot çalışmada 12 hafta boyunca brivarasetam ve plasebo için nöbet yanıtı kategorisine göre hastaların yüzdesi



Üç pivot çalışmanın birleştirilmiş analizinde, 50 mg/gün ila 200 mg/gün doz aralığında, indükleyici olan veya indükleyici olmayan AEİ'ler ile kombine edildiğinde brivarasetamın etkililiğinde (%50 yanıt veren oranı olarak ölçülmüştür.) herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Klinik çalışmalarda 50 mg/gün, 100 mg/gün ve 200 mg/gün'lük brivarasetam dozunu alan hastaların sırasıyla %2,5'i (n=4/161), %5.1'i (n=17/332) ve %4,0'ı (N=10/249) 12 haftalık tedavi dönemi süresince nöbetsiz kalmışken bu oran plasebo için %0,5 (n=2/418) olmuştur.

Başlangıçta brivarasetam ile tedavi edilen tip IC nöbeti (sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet) olan hastalarda, 28 günde nöbet sıklığındaki medyan yüzde azalmada iyileşme gözlenmiştir (Plasebo alan %33,3'lük (n=115) hastaya karşılık, hastaların %66,6'sı (n=62), %61,2'si (n=100) ve %82,1'si (n=75), sırasıyla 50 mg/gün, 100 mg/gün ve 200 mg/gün brivarasetam almıştır). Brivarasetamın monoterapideki etkililiği belirlenmemiştir. Brivarasetamın monoterapi olarak kullanımı önerilmemektedir.

Levetirasetam ile tedavi:

İki randomize plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında levetirasetam hastaların yaklaşık %20'sinde eşzamanlı AEİ olarak uygulanmıştır.

Her ne kadar gönüllü sayısı sınırlı olsa da, eşzamanlı levetirasetam alan hastalarda plaseboya karşı brivarasetam için herhangi bir fayda gözlenmemiştir, bu durum SV2A bağlanma noktası için bir yarış olduğunu gösterebilmektedir. Herhangi bir ek güvenlik veya tolerabilite ile ilgili bulgu gözlenmemiştir.

Üçüncü bir çalışmada önceden tanımlanmış olan analiz, önceden levetirasetam maruziyetinin söz konusu olduğu hastalarda 100 mg/gün ve 200 mg/gün dozlarında plaseboya karşı etkililiği ortaya koymuştur. Bu hastalarda levetirasetam-naif hastalara kıyasla daha düşük etkililik gözlenmesinin nedeni, önceden daha fazla AEİ kullanılmış olması ve başlangıç nöbet sıklığının daha fazla olması olabilir.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Üç pivot, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 65 ile 80 yaş arası 38 yaşlı hasta yer almıştır. Veriler sınırlı olmakla birlikte, etkililiğin daha genç hastalardaki ile benzer olduğu görülmüştür.

Açık etiketli uzatma çalışmaları:

Tüm çalışmalardan randomize çalışmaları tamamlayan hastaların %81,7'si uzun süreli açık etiketli çalışmalara alınmıştır. Randomize çalışmalara girişten itibaren, 6 ay süreyle brivarasetam kullanan hastaların %5.3'ünde (n=1500) nöbetsizlik sağlanırken bu oran 12 ay (n=1188) ve 24 ay (n=847) için brivarasetam uygulanan hastalarda sırasıyla %4,6 ve %3,7 olmuştur. Ancak, hastaların yüksek bir oranı (%26) açık etiketli çalışmalara etkisizlik nedeni ile devam etmediği için, seçim yanlılığı oluşmuş olabilir, çünkü çalışmada kalan hastalardaki yanıt, çalışmadan zamanından önce ayrılan hastalardan daha iyi olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Brivarasetamın pediyatrik hastalardaki etkililiği ve tolerabilitesi henüz belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2). Brivarasetam bu hastalarda kısa dönemli açık etiketli farmakokinetik bir çalışma ve 1 ay ila 16 yaş arasındaki 152 gönüllüde devam eden açık etiketli uzatma çalışması ile değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Brivarasetam film kaplı tabletler, oral çözelti ve intravenöz enjeksiyonluk çözelti aynı eğri altı alan (EAA) profilini gösterir, ancak intravenöz uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonu biraz daha yüksektir. Brivarasetam, hasta içi ve hastalar arası düşük değişkenlik ile doğrusal ve zamana bağlı olmayan farmakokinetik özellikler sergiler ve tam emilim, proteine çok düşük oranda bağlanma, kapsamlı biyotransformasyon sonrasında renal atılım ve farmakolojik açıdan inaktif metabolit özelliklerine sahiptir.

Emilim:

Brivarasetam oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir ve mutlak biyoyararlanımı yaklaşık olarak %100'dür. Tabletler yiyecek ile alınmadığında medyan t_{maks} değeri 1 saattir (t_{maks} aralığı 0,25 saat ile 3 saattir).

Yüksek oranda yağ içeren bir öğün ile birlikte uygulanması sonucunda brivarasetamın emilim oranı (medyan t_{maks} :3 saat) ve maksimum plazma konsantrasyonunu azaltmıştır (%37 daha az) ancak emilim miktarında değişiklik olmamıştır.

Dağılım:

Brivarasetam plazma proteinlerine zayıf derecede bağlanır ($\leq$ %20). Dağılım hacmi 0,5 L/kg olup bu değer toplam vücut suyundakine yakındır.

Lipofilite (Log P) özelliği sayesinde brivarasetam yüksek hücre membranı geçirgenliğine sahiptir.

Biyotransformasyon:

Brivarasetam primer olarak amid kısmının, karşılık gelen karbosiklik asidini oluşturacak şekilde hidrolizi yoluyla metabolize olur (eliminasyonun yaklaşık %60'ı) ve ikincil metabolizasyon yolu propil yan zincire hidroksilasyonu (eliminasyonun yaklaşık %30'u) içerir. Amid kısmının karbosiklik asit metabolitine (idrarda dozun %34'ü) hidrolizini hepatik ve ekstra-hepatik amidaz destekler. *In vitro* koşullarda brivarasetamın hidroksilasyonuna primer olarak CYP2C19 aracılık eder. İki metabolitin de metabolizasyonu devam ederek ortak bir hidroksilik asit oluşturur. *In vivo* koşullarda, etkisiz CYP2C19 mutasyonlarına sahip gönüllülerde hidroksi metabolitinin üretimi 10 kat azalırken brivarasetam düzeyi, mutasyonlu alellerden bir veya ikisine sahip insanlarda %22 veya %42 oranında artar. Üç metabolit farmakolojik açıdan aktif değildir.

Eliminasyon:

Brivarasetam primer olarak metabolizma ve idrarda atılım ile elimine olur. Metabolitler dahil, dozun %95'inden fazlası, alındıktan sonraki 72 saat içinde idrarla atılır. Dozun %1'inden azı feçes ile atılır ve brivarasetamın %10'undan azı idrarda değişmemiş şekilde atılır. Terminal plazma yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 9 saattir. Hastalardaki total plazma klirensi 3,6 L/saat olarak tahmin edilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

10 mg ile en az 600 mg'a kadar farmakokinetik doz orantılıdır.

İlaçlar ile etkileşim:

Brivarasetam renal atılım, CYP aracılı olmayan hidroliz ve CYP aracılı oksidasyon gibi birçok yolak ile vücuttan atılır. *In vitro* koşullarda brivarasetam, insan P-glikoproteininin (P-gp), çoklu ilaç rezistans proteinleri (MRP) 1 ve 2'nin, ve muhtemelen organik anyon taşıyıcı polipeptid 1B1 (OATP1B1) ve OATP1B3'ün substratı değildir.

In vitro miktar tayinleri brivarasetamın dispozisyonunun CYP inhibitörleri (ör. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 ve 3A4) tarafından önemli derecede etkilenmemiş olması gerektiğini göstermiştir.

In vitro koşullarda, brivarasetam klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda, CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 veya taşıyıcılardan P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ve OCT1'in inhibitörü değildir. *In vitro*, brivarasetam CYP1A2'yi indüklememiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Günde iki kez uygulanan 400 mg brivarasetam/gün dozunun kullanıldığı yaşlı gönüllülerdeki (65 ila 79 yaş; kreatinin klirensi 53 ila 98 ml/dk/1,73 m²) bir çalışmada, brivarasetamın plazma yarılanma ömrü 65-75 yaş ve >75 yaş gruplarında sırasıyla 7,9 saat ve 9,3 saat bulunmuştur. Brivarasetamın kararlı durum plazma klirensi, genç sağlıklı erkek gönüllülere (0,83 ml/dk/kg) kıyasla benzerdir (0,76 ml/dk/kg) (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk/1,73 m² olan ve diyaliz gerektirmeyen) olan gönüllüler ile gerçekleştirilen bir çalışmada, brivarasetamın plazma EAA değerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında bir miktar daha artmış olduğu (+%21), asit, hidroksi ve hidroksiasit metabolitlerinin EAA değerlerinin ise sırasıyla 3, 4 ve 21 kat artış gösterdiği belirlenmiştir. Aktif olmayan bu metabolitlerin renal klirensi 10 kat azalmıştır. Klinik dışı çalışmalarda hidroksiasit metaboliti herhangi bir güvenlik endişesi ortaya koymamıştır. Brivarasetam hemodiyalize giren hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu (Child-Pugh derece A, B ve C) olan gönüllülerle gerçekleştirilen bir farmakokinetik çalışmada, benzer özelliklere sahip sağlıklı gönüllülere kıyasla hastalığın şiddetinden bağımsız olarak brivarasetam maruziyetinde benzer artışlar olduğu gösterilmiştir (%50, %57 ve %59) (Bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Brivarasetam oral çözelti uygulanan 1 ay - 16 yaş arası 99 gönüllüyü içeren bir farmakokinetik çalışmada plazma konsantrasyonlarının tüm yaş gruplarında dozla orantılı olduğu gösterilmiştir. Popülasyon farmakokinetiği modellemesi günde iki kez 2,0 mg/kg dozunun, günde iki kez 100 mg alan yetişkinlerdeki ile aynı kararlı durum ortalama plazma konsantrasyonunu sağladığını göstermiştir.

Cinsiyet:

Brivarasetamın farmakokinetiğinde cinsiyete bağlı klinik olarak ilişkili herhangi bir fark bulunmamaktadır.

Vücut ağırlığı:

46 kg ila 115 kg vücut ağırlığı aralığında kararlı durum plazma konsantrasyonunda %40'luk düşüş olduğu tahmin edilmiştir. Ancak, bu farkın klinik olarak bağlantılı olduğu düşünülmemektedir.

İrk:

Epilepsi hastalarının bir popülasyon farmakokinetiği modellemesinde; brivarasetamın farmakokinetiği ırktan (Beyaz, Asyalı) anlamlı ölçüde etkilenmemiştir. Diğer etnik kökenlerden olan hastaların sayısı sınırlıdır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

EC50 değerinin (maksimum etkinin %50'sine denk kalan brivarasetam plazma konsantrasyonu) 0,57 mg/L olduğu tahmin edilmektedir. Bu plazma konsantrasyonu günlük 50 mg brivarasetam maruziyetinden sonra elde edilen medyan değer biraz üstündedir. Sonraki nöbet sıklığı azalması, dozun 100 mg/gün'e çıkarılması ile elde edilmekte ve 200 mg/gün dozunda platoya ulaşmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi çalışmalarındaki baskın etkiler SSS ile ilişkilidir (başlıca geçici SSS depresyonu ve spontan lokomotor aktivitede azalma), ve 2 mg/kg olan farmakolojik aktiviteye sahip dozun katlarında (>50 kat) görülmüştür. Öğrenme ve hafıza fonksiyonunu etkilenmemiştir.

Klinik çalışmalarda gözlenmeyen ancak tekrarlanan doz toksikoloji köpek çalışmalarında, klinik plazma eğri altı alanına benzer maruziyette görülen bulgular, hepatotoksik etkilerdir (başlıca porfiri). Buna rağmen, brivarasetam ve yapısal olarak benzer bir birleşik için toplanan toksikolojik veriler, köpeklerin karaciğerindeki değişikliklerin insanlardaki ile ilişkili olmayan bir mekanizma ile geliştiğini göstermektedir. Klinik eğri altı alan maruziyetinden 5 ila 42 kat fazla maruziyet düzeyinde kronik brivarasetam uygulamasından sonra sıçanlarda ve maymunlarda herhangi bir advers karaciğer değişikliği görülmemiştir. Maymunlarda SSS belirtileri (yere yığılma, denge kaybı, sakarlıklar) klinik C_{maks} 'ın 64 kat üzerinde meydana gelmiştir ve bu etkiler zamanla daha az görünür olmuştur.

Genotoksisite çalışmalarında herhangi bir mutajenik veya klastojenik aktivitesaptanmamıştır. Karsinogenisite çalışmaları sıçanlarda herhangi bir onkojenik potansiyel göstermemiştir ancak erkek farelerde hepatoselüler tümörlerin insidansındaki artışın, kemirgenlere özgü olduğu bilinen bir fenomen olan fenobarbiton benzeri karaciğer enzimi indüksiyonu ile bağlantılı genotoksik olmayan etki modunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Brivarasetam sıçanlarda ya da tavşanda erkek veya dişi fertilitasını etkilememiştir ve herhangi bir teratojenik potansiyel göstermemiştir. Tavşanlarda, önerilen maksimum doz ile ulaşılan klinik EAA maruziyet seviyesinden 8 kat fazla maruziyet seviyesinde (brivarasetam maternal toksik dozunda) embriyotoksisite gözlenmiştir. Sıçanlarda, brivarasetamın plasentaya kolayca geçtiği, emziren sıçanlarda maternal plazma seviyesi konsantrasyonlarına benzer konsantrasyonlarda süte atıldığı gösterilmiştir.

Brivarasetam sıçanlarda bağımlılık potansiyeli göstermemiştir.

Juvenil hayvan çalışmaları

Genç sıçanlarda önerilen maksimum doz ile ulaşılan klinik EAA maruziyet seviyesinin 6 ila 15 katında brivarasetam maruziyetleri, gelişimsel advers etkilere (yani mortalite, klinik belirtiler, vücut ağırlığında azalma ve beyin ağırlığında azalma) neden olmuştur. SSS işlevi, nöropatolojik ve beyin histopatolojik muayenelerinde herhangi bir advers etki olmamıştır. Genç köpeklerde klinik EAA'nın 6 katı maruziyet seviyesinde brivarasetam indüklü değişiklikler yetişkin hayvanlarda gözlenenler ile benzerdir. Standart gelişimsel veya olgunlaşma sonlanım noktalarında herhangi bir advers etki olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat (trihidrat)
Glasiyal asetik asit
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Brivarasetam enjeksiyonluk çözelti aşağıdaki seyrelticiler ile fiziksel olarak geçimli ve kimyasal olarak stabildir.

Seyrelticiler:

- Sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk çözelti
- Glukoz 50 mg/ml (%5) enjeksiyonluk çözelti
- Laktatlı Ringer enjeksiyonluk çözelti.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Seyreltme sonrasında brivarasetam enjeksiyonluk çözeltinin, bölüm 6.2'de listelenen seyrelticiler ile karıştırıldığında ve 25°C'nin altındaki PVC veya poliolefin çantalarda saklandığında 24 saate kadar fiziksel olarak geçimli ve kimyasal olarak stabil olduğu bulunmuştur. Mikrobiyolojik açıdan ürün, seyreltildikten hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde kullanımdaki saklama süresi ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır.

Bu tıbbi ürün, sadece tek kullanımlıktır, kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

Partikül madde içeren veya renk değişimi görülen ürün kullanılmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Brivarasetam 10 mg/ml enjeksiyonluk çözelti kauçuk tıpalı ve sıyrılarak açılan alüminyum/polipropilen kapaklı, tip I cam flakon (10 x 5ml) ambalajlıdır. Tek kullanımlık her bir flakon 5 ml enjeksiyonluk çözelti içerir. Her bir kutuda 10 flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.
Palladium Tower, Barbaros Mah. Kardelen Sokak,
No:2 Kat:24/80 34746 Ataşehir, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/426

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: ...

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

...