МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004084 - 180117
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

БРИВИАК

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бривиак

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: бриварацетам

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ:

1 таблетка 10 мг содержит:

Действующее вещество: бриварацетам 10,00 мг;

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия 4,00 мг, лактозы моногидрат 45,00 мг, Бетадекс 2,70 мг, лактоза безводная 45,10 мг, магния стеарат 1,20 мг, пленочная оболочка Опадрай II 85F18422 белый 5,40 мг (поливиниловый спирт, тальк, полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350, титана диоксид).

1 таблетка 25 мг содержит:

Действующее вещество: бриварацетам 25,00 мг;

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия 5,00 мг, лактозы моногидрат 48,50 мг, Бетадекс 6,75 мг, лактоза безводная 48,25 мг, магния стеарат 1,50 мг, пленочная оболочка Опадрай II 85F275014 серый 6,75 мг (поливиниловый спирт, тальк, полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид черный).

1 таблетка 50 мг содержит:

Действующее вещество: бриварацетам 50,00 мг;

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия 10,00 мг, лактозы моногидрат 97,00 мг, Бетадекс 13,50 мг, лактоза безводная 96,50 мг, магния стеарат 3,00 мг, пленочная оболочка Опадрай II 85F38197 желтый 10,80 мг (поливиниловый спирт, тальк, полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный).

1 таблетка 75 мг содержит:

Действующее вещество: бриварацетам 75,00 мг;

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия 15,00 мг, лактозы моногидрат

145,50 мг, Бетадекс 20,25 мг, лактоза безводная 144,75 мг, магния стеарат 4,50 мг, пленочная оболочка Опадрай II 85F200021 фиолетовый 14,18 мг (поливиниловый спирт, тальк, полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид черный).

1 таблетка 100 мг содержит:

Действующее вещество: бриварацетам 100,00 мг;

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия 20,00 мг, лактозы моногидрат 194,00 мг, Бетадекс 27,00 мг, лактоза безводная 193,00 мг, магния стеарат 6,00 мг, пленочная оболочка Опадрай II 85F270000 желто-коричневый 16,20 мг (поливиниловый спирт, тальк, полиэтиленгликоль 3350 / макрогол 3350, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид черный).

ОПИСАНИЕ

Таблетки 10 мг

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

Таблетки 25 мг

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

Таблетки 50 мг

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

Таблетки 75 мг

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

Таблетки 100 мг

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоэпилептическое средство

КОД АТХ: N03AX23

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Бриварацетам обладает высокой и селективной аффинностью в отношении белка синаптических везикул 2А (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 2А (SV2A) представляется основным механизмом противосудорожного эффекта бриварацетама.

Эффективность и безопасность клинического применения

Эффективность бриварацетама в качестве дополнительной терапии парциальных судорожных припадков (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-и недельный период, после которого следовал 12-и недельный период лечения без повышения дозы. В исследование включали пациентов с наличием неконтролируемых ПСП на фоне приема 1 или 2 сопутствующих противоэпилептических препаратов (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 бривaрацетама 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 бривaрацетама 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 бривaрацетам 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 бривaрацетам 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 бривaрацетама как монотерапии не подтверждена. Бривaрацетам 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 бривaрацетама 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 бривaрацетама в дозах 100 мг/сутки и 200 мг/сутки в сравнении с плацебо у пациентов, ранее получавших леветирацетам. У данной подгруппы пациентов меньшая эффективность бривaрацетама в сравнении с пациентами, не леченными ранее леветирацетамом, могла быть следствием приема большего числа ПЭП в анамнезе и большей исходной частотой судорожных припадков.

Применение у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше)

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

Применение у детей

Эффективность и переносимость бривaрацетама у детей в возрасте младше 16 лет не установлены (см. раздел «Фармакокинетика»).

Открытые продленные исследования

После завершения рандомизированных исследований 81,7% пациентов были включены в длительные открытые фазы применения бривaрацетама. Через 6 месяцев от включения в рандомизированное исследование отсутствие судорожных припадков было отмечено у 5,3% (n=1500) пациентов, через 12 месяцев – у 4,6% (n=1188) пациентов и через 24 месяца – у 3,7 % (n=847), получавших бривaрацетам. 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.

Доклинические данные по безопасности

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

Не было выявлено патологических изменений в печени крыс и обезьян при хроническом применении бривaрацетама 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 бривaрацетама в дозах, в 64 раза превышающих клиническую C_{max}. У собак применение бривaрацетама привело к развитию изменений в печени, в основном, к порфирии, в дозах, обеспечивающих экспозицию (определяемую по площади под кривой концентрация-время, AUC), близкую к средней экспозиции у человека при приеме дозы 200 мг/сутки. Однако токсикологические данные по бривaрацетаму 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 фенобарбиталоподобной 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 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.

Фармакокинетика

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, экскрецией почками после экстенсивной биотрансформации и наличием фармакологически неактивных метаболитов.

Всасывание

Бриварацетам быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь, и его абсолютная биодоступность составлет приблизительно 100%. Медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) при приеме таблеток натощак составляет 1 час (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 на 37 %, в то время как степень всасывания остается неизменной.

Распределение

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

Благодаря липофильности (Log P) бриварацетам хорошо проникает через клеточные мембраны.

Метаболизм

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 системы цитохрома P450 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.

Выведение

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

Менее 1% дозы выводится кишечником и менее 10% дозы выводится в неизмененном виде почками. Терминальный период полувыведения бриварацетама ($T_{½}$) составляет приблизительно 9 часов. Общий плазменный клиренс бриварацетама у пациентов составляет 3,6 л/ч.

Линейность

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

Лекарственные взаимодействия

Бриварацетам выводится по нескольким путям, включая экскрецию почками, не опосредованный изоферментами системы цитохрома P450 гидролиз и опосредованное изоферментами системы цитохрома P450 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.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

У пожилых (65 лет и старше)

В исследовании у пациентов пожилого возраста (в возрасте 65-79 лет, с клиренсом креатинина 53-98 мл/мин/1,73 $м^2$), получавших бриварацетам в дозе 400 мг/сутки за два приема, период полувыведения препарата составил 7,9 часа и 9,3 часа в группах 65–75 лет и старше 75 лет, соответственно. В равновесном состоянии клиренс бриварацетама у пожилых пациентов был близким (0,76 мл/мин/кг) к клиренсу у здоровых молодых мужчин (0,83 мл/мин/кг).

У пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 $м^2$, без потребности в гемодиализе) концентрация бриварацетама в плазме (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.

У пациентов с нарушением функции печени

Фармакокинетическое исследование у пациентов с циррозом печени (A, B, C по Child-Pugh) выявило сопоставимое повышение экспозиции бриварацетама, независимо от степени выраженности заболевания (50%, 57% и 59%), в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев.

У детей

В фармакокинетическом исследовании у 99 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет, получавших раствор бриварацетама внутрь, концентрация бриварацетама в плазме 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, как доза 100 мг два раза в сутки у взрослых.

Влияние веса

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.

Влияние пола

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

Влияние расы

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.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимоотношение

Значение концентрации бриварацетама в плазме, составляющее 50% от максимально эффективной концентрации (EC50) соответствует 0,57 мг/л. Данная концентрация в плазме 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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бривиак показан в качестве дополнительной терапии в лечении парциальных судорожных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет, страдающих эпилепсией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к активному веществу или другим производным пирролидона, а также любому из вспомогательных компонентов, перечисленных в разделе «Состав».
- Детский возраст до 16 лет (в связи с отсутствием клинических данных).
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа (в связи с отсутствием клинических данных).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

У пациентов с наличием:

- суицидальных мыслей и попыток суицида
- нарушения функции печени (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Риск, обусловленный эпилепсией и приемом противоэпилептических средств

Среди детей, рожденных женщинами, получавшими противоэпилептические препараты, число врожденных пороков развития в 2-3 раза превышает значение около 3%, характерное для популяции в целом. Одновременная терапия несколькими противоэпилептическими средствами 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.

побочного действия. Суточная доза делится поровну на два приема, утром и вечером. В зависимости от индувидуального 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.

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 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.

Особенности применения у отдельных групп пациентов

Пожилые (65 лет и старше)

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Опыт применения у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничен.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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, разделенные на два приема (см. раздел «Фармакокинетика)».

Дети

Безопасность и эффективность бриварацетама у новорожденных и детей в возрасте младше 16 лет не установлены.

Полученные к настоящему времени данные указаны в разделах «Побочное действие» и «Фармакологические свойства».

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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 месяцев и 569 — ≥ 60 месяцев (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%).

НЛР представлены в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией по частоте встречаемости: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10) и нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: грипп

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: нейтропения

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: Снижение аппетита

Нарушения психики

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость

Описание отдельных НЛР

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 нейтропении 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.

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.

Применение у детей

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 месяца 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 отсутствуют сведения о результатах клинического применения препарата у новорожденных.

Применение у пожилых

Из 130 пожилых пациентов, 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 бривaрацетама оказался сходным у пациентов пожилого возраста и у более молодых взрослых пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинический опыт передозировки бривaрацетама у человека ограничен. У здоровых добровольцев, принимавших однократно бривaрацетам в дозе 1400 мг, отмечалась сонливость и головокружение.

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследования межлекарственных взаимодействий проводились только у взрослых.

Фармакодинамические взаимодействия

Сочетанное применение с леветирацетамом

В ограниченном числе клинических исследований не было отмечено преимущества бривaрацетама в сравнении с плацебо у пациентов, одновременно принимавших леветирацетам. Дополнительного влияния на безопасность или переносимость также не было выявлено (см раздел «Фармакодинамика»).

Взаимодействие с этанолом

В исследовании фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия между бривaрацетамом (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 бривaрацетамом. Не рекомендуется употреблять алкоголь на фоне терапии бривaрацетамом.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других препаратов на фармакокинетику бривaрацетама

Бривaрацетам характеризуется низким потенциалом к участию в межлекарственных взаимодействиях *in vitro*. Основной путь биотрансформации бривaрацетама заключается в CYP-независимом гидролизе. Второй путь биотрансформации включает гидроксилирование, опосредованное изоферментом CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика»). Возможно повышение концентрации бривaрацетама при его комбинировании с мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (флуконазолом,

флувоксамином), однако риск клинически значимого взаимодействия, опосредованного изоферментом CYP2C19, считается низким.

Рифампицин

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

ПЭП, являющиеся мощными индукторами ферментов

Концентрация бривaрацетама в плазме крови снижается при его совместном применении с ПЭП, являющимися мощными индукторами ферментов (карбамазепином, фенобарбиталом, 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 бривaрацетама. Следовательно, следует соблюдать осторожность в начале и при завершении приема Зверобоя продырявленного на фоне лечения бривaрацетамом.

Влияние бривaрацетама на другие лекарственные препараты

Бривaрацетам в дозах от 50 до 150 мг/сутки не влиял на AUC мидазолама (метаболизируемого изоферментом CYP3A4). Риск развития клинически значимых взаимодействий, опосредованных изоферментом CYP3A4, считается низким.

Исследования *in vitro* показали, что бривaрацетам ингибирует изоферменты CYP450 в незначительной степени, либо не ингибирует их вообще, за исключением CYP2C19. Бривaрацетам может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP2C19 (например, ланзопразола, омепразола, диазепама). В экспериментах *in vitro* бривaрацетам 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*, бривaрацетам 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 C_{max} при приеме максимальной терапевтической дозы. Бриварацетам в дозе 200 мг/сутки может повышать концентрацию в плазме крови препаратов, переносимых OAT3.

Противоэпилептические средства

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: карбамаземин, 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%	Не влияет

	Коррекции дозы не требуется	[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
Зонизамид	Данные отсутствуют	Не влияет

[a] *по данным исследования, включающего применение бривaрацетама в дозах выше терапевтических (до 400 мг/сутки).*

Карбамазепин

Бривaрацетам 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 бривaрацетама в дозах 50 мг/сутки, 100 мг/сутки или 200 мг/сутки, соответственно. Профиль безопасности не изменялся. Не обнаружено дополнительного эффекта бривaрацетама и вальпроата на AUC эпоксида карбамазепина.

Пероральные контрацептивы

Сочетанное применение бривaрацетама (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 бривaрацетама 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.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Отмена препарата

При необходимости прекратить лечение бривaрацетамом 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.

Суицидальные намерения и попытки суицида

Суицидальные намерения и попытки суицида отмечены у пациентов, получавших 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 «Способ применения и дозы»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Бриварацетам незначительно или умеренно влияет на способность управления транспортными средствами и другими механизмами.

Из-за различий в индивидуальной чувствительности к препарату у ряда пациентов может развиться сонливость, головокружение и другие эффекты со стороны ЦНС. Пациентам рекомендуется не управлять автомобилем и не работать с другими потенциально опасными механизмами, пока влияние бриварацетама на их способность к выполнению такой деятельности не станет им понятным.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг.

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 инструкцией по применению 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 инструкциями по применению в картонную пачку.

Картонная пачка имеет систему контроля первого вскрытия и защитную голограмму.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после даты истечения срока годности, указанной на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Упаковка с блистерами по 14 таблеток – «Отпускают по рецепту».

Упаковка с индивидуальными блистерами – «Для стационаров».

ВЛАДЕЛЕЦ РУ

ЮСБ Фарма СА, Бельгия

Алле де ля Решерш 60, 1070 Брюссель, Бельгия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (все стадии производства)

ЮСБ Фарма СА, Бельгия

Шемин дю Форе, Б-1420, Брэйн-л'Аллю, Бельгия

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу:

ООО «ЮСБ Фарма»

Российская Федерация, 105082, Москва, Переведеновский пер., д.13, строение 21.

Тел.:(495) 644-33-22, факс: (495) 644-33-29

Представитель компании _____ / Т.И.Чекалина /