**DCI BRIVARACETAMUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM**

**I. Indicaţie: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţii epileptici, adulţi şi copii, începând cu vârsta de 2 ani**

**II. Criterii de includere in tratament**

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 2 ani
2. Se va lua în considerare la pacienţii care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacţii adverse

**III. Tratament**

1. **Condiţionare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, solutie orala 10 mg/ml
2. Doza terapeutică

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj. Se recomandă părinților și îngrijitorului să administreze Briviact soluție orală cu dispozitivul de măsurare (seringă de dozare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizat în ambalajul de carton.

**Adulți** Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacţiile adverse potenţiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineaţa şi una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

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

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

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

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

*Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg*
Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

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

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

* În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficace.
** În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuate de către medic

În situatia in care se utilizeaza solutia orala, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 0,05.

Medicaţia poate fi instituită în doze terapeutice de la iniţiere luând în considerare tolerabilitatea şi vor fi ajustate conform cu particularităţile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potenţiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienţilor să ia o doză imediat ce îşi aduc aminte şi să ia doza următoare la ora obişnuită dimineaţa sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentraţiei plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate şi se poate preveni apariţia crizelor favorizate de întreruperea temporară.

## IV. Atentionari si precautii special pentru utilizare

**Evenimentele adverse** identificate în studiile clinice, în funcţie de frecvenţa acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente (≥ 10%): ameţeală, somnolenţă,
- frecvente (≥ 1%, < 10%): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greaţă, vărsături, constipaţie, infecţii respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puţin frecvente (≥ 1/1000, < 1%): neutropenie, ideaţie suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitaţie.

**Populaţii speciale:**

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze
- Insuficienţa renală: nu sunt necesare ajustări de doză

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

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

- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluţia sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii şi a alăptării.
- Nu sunt date care să susţină un efect asupra fertilităţii.

**Precauţii speciale:**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul identificării semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie avută în vedere iniţierea unui tratament adecvat. Pacienţilor (şi îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariţiei semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate si solutia orala de brivaracetam conţin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Soluția orală conține 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.
Soluţia orală conţine parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacţii alergice (posibil întârziate).
Soluţia orală de brivaracetam conține propilenglicol (E1520).

Capacitatea de a conduce autovehicule şi de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienţii care dezvoltă somnolenţă, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acţiunea asupra SNC. Aceştia sunt sfătuiţi să evite aceste activităţi până la compensarea acestor efecte.

**Interacţiuni farmacodinamice:**

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam faţă de placebo la pacienţii trataţi concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranţă sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcţiei psihomotorii, atenţiei şi memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

**Interacţiuni farmacocinetice:**

Concentraţiile plasmatice de brivaracetam pot creşte la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacţiuni mediate de CYP2C19 cu relevanţă clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienţii care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

**Interacţiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)**

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam
   Concentraţiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatice (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

   Alţi inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie iniţiat şi încheiat cu precauţie.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente
   Riscul de interacţiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).

## V. Monitorizarea tratamentului /criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

1. Nu există indicaţie pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator
2. La momentul actual nu există indicaţie pentru monitorizarea nivelului plasmatic

## VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.
Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivacetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).
După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

## VII. Prescriptori

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulţi sau neurologi pediatri şi poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienţii vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulţi sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.