1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé
Briviact 25 mg, comprimé pelliculé
Briviact 50 mg, comprimé pelliculé
Briviact 75 mg, comprimé pelliculé
Briviact 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de brivaracétam.

Briviact 25 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de brivaracétam.

Briviact 50 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de brivaracétam.

Briviact 75 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de brivaracétam.

Briviact 100 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de brivaracétam.

Excipient(s) à effet notoire :

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 88 mg de lactose.

Briviact 25 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé de 25 mg contient 94 mg de lactose.

Briviact 50 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé de 50 mg contient 189 mg de lactose.

Briviact 75 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé de 75 mg contient 283 mg de lactose.

Briviact 100 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 377 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond blanc à blanc cassé de 6,5 mm de diamètre portant la mention « u10 » gravée sur une face.

Briviact 25 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale gris mesurant 8,9 mm x 5,0 mm portant la mention « u25 » gravée sur une face.

Briviact 50 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale jaune mesurant 11,7 mm x 6,6 mm portant la mention « u50 » gravée sur une face.

Briviact 75 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale mauve mesurant 13,0 mm x 7,3 mm portant la mention « u75 » gravée sur une face.

Briviact 100 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale gris-vert mesurant 14,5 mm x 8,1 mm portant la mention « u100 » gravée sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Briviact est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose.

La posologie recommandée pour les adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans, est résumée dans le tableau suivant. La dose doit être administrée en deux prises égales, à environ 12 heures d'intervalle.

Dose initiale recommandée	Dose d'entretien recommandée	Intervalle thérapeutique *
Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes		
50 mg/jour (ou 100 mg/jour)**	100 mg/jour	50 - 200 mg/jour
Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg		
1 mg/kg/jour (jusqu'à 2 mg/kg/jour)**	2 mg/kg/jour	1 – 4 mg/kg/jour
Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg		
1 mg/kg/jour (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour)**	2,5 mg/kg/jour	1 – 5 mg/kg/jour

* En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être ajustée dans les limites de cet intervalle thérapeutique efficace.
** En fonction de l'évaluation du médecin concernant la nécessité de contrôler les crises

Adultes

La dose initiale recommandée est soit de 50 mg par jour soit de 100 mg par jour, en fonction de l'avis du médecin selon la nécessité de réduire les crises *versus* les effets indésirables potentiels. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 50 mg par jour à 200 mg par jour.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus
La dose initiale recommandée est de 50 mg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à 100 mg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 100 mg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 50 mg/jour à 200 mg/jour.

Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg
La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à des doses pouvant s'élever jusqu'à 2 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 2 mg/kg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour.

Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg
La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à des doses pouvant s'élever jusqu'à 2,5 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 2,5 mg/kg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour à 5 mg/kg/jour.

Oubli de doses
En cas d'oubli d'une ou plusieurs doses, le patient doit prendre une seule dose dès que possible et prendre la dose suivante à l'heure habituelle le matin ou le soir. Cela peut empêcher la concentration plasmatique de brivaracétam de diminuer en dessous de la concentration efficace et prévenir la réapparition de crises convulsives.

Arrêt du traitement
Pour les patients âgés de 16 ans et plus, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer progressivement la dose par paliers de 50 mg par jour chaque semaine.
Pour les patients de moins de 16 ans, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer la dose de moitié au maximum chaque semaine, jusqu'à ce que la dose de 1 mg/kg/jour (pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg) ou 50 mg/jour (pour les patients dont le poids corporel est de 50 kg ou plus) soit atteinte.

Après une semaine de traitement à la dose de 50 mg par jour, une dernière semaine de traitement à la dose de 20 mg par jour est recommandée.

Populations particulières

Sujets âgés (à partir de 65 ans)
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).
L'expérience clinique chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée.

Atteinte rénale
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir rubrique 5.2). En raison du manque de données, le brivaracétam n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse.
D'après les données disponibles chez les adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une atteinte rénale. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
L'exposition au brivaracétam est augmentée chez les adultes présentant une maladie hépatique chronique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les doses ajustées suivantes, administrées en 2 prises égales à environ 12 heures d'intervalle, sont recommandées quel que soit le stade de l'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique.

Âge et poids corporel	Dose initiale recommandée	Dose quotidienne maximale recommandée
Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes	50 mg/jour	150 mg/jour
Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour
Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg	1 mg/kg/jour	4 mg/kg/jour

Patients pédiatriques de moins de 2 ans
L'efficacité du brivaracétam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'a pas encore été établie.
Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de brivaracétam doivent être avalés entiers avec une boisson, et peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Les patients ne pouvant pas avaler de comprimés entiers ou les patients pour lesquels la dose ne peut être atteinte avec des comprimés entiers doivent utiliser Briviact 10 mg/mL en solution orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à un autre dérivé de la pyrrolidone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportement suicidaires

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques, y compris par le brivaracétam, dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo, portant sur des antiépileptiques, a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le brivaracétam.
Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires. Voir également rubrique 4.8, données pédiatriques.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant l'utilisation de brivaracétam chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante sont limitées. Des ajustements de la posologie sont recommandés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement par le brivaracétam. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes, et être surveillés étroitement pour détecter les réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, le brivaracétam devra être immédiatement interrompu et un traitement alternatif devra être envisagé.

Excipients

Intolérance au lactose

Les comprimés pelliculés de brivaracétam contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium
Le comprimé pelliculé de brivaracétam contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études formelles d'interaction ont été réalisées uniquement chez les adultes.

Interactions pharmacodynamiques

Traitement concomitant par lévétiracétam
Dans les études cliniques, bien que leur nombre soit limité, il n'a pas été observé de bénéfice du brivaracétam par rapport au placebo chez les patients recevant un traitement concomitant par lévétiracétam. Il n'a pas été observé de signaux de sécurité ou de problèmes de tolérance supplémentaires (voir rubrique 5.1).

Interactions avec l'alcool
Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le brivaracétam administré en dose unique de 200 mg et l'éthanol 0,6 g/L administré en perfusion continue chez des volontaires sains, il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique, mais le brivaracétam a potentialisé d'environ deux fois l'effet de l'alcool sur les fonctions psychomotrices, l'attention et la mémoire. La prise de brivaracétam avec de l'alcool n'est pas recommandée.

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du brivaracétam
Les données *in vitro* suggèrent que le brivaracétam présente un faible potentiel d'interactions. La principale voie de biotransformation du brivaracétam est par hydrolyse non dépendante du CYP. Une seconde voie de biotransformation implique une hydroxylation médiée par le CYP2C19 (voir rubrique 5.2).

Les concentrations plasmatiques de brivaracétam peuvent augmenter en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C19 (par exemple : fluconazole, fluvoxamine), mais le risque d'une interaction cliniquement pertinente due à cette isoenzyme est considéré comme faible. Les données cliniques actuellement disponibles sont limitées et suggèrent que l'administration concomitante de cannabidiol pourrait accroître l'exposition plasmatique au brivaracétam, possiblement par inhibition du CYP2C19. La pertinence clinique est cependant incertaine.

Rifampicine
Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de rifampicine (600 mg par jour pendant 5 jours), inducteur enzymatique puissant, a diminué de 45 % l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de brivaracétam. Un ajustement de la dose de brivaracétam doit être envisagé chez les patients débutant ou terminant un traitement par la rifampicine.

Antiépileptiques inducteurs enzymatiques puissants

Les concentrations plasmatiques de brivaracétam sont diminuées en cas d'administration concomitante d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques puissants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), mais aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire (voir tableau 1).

Autres inducteurs enzymatiques
Les autres inducteurs enzymatiques puissants (par exemple le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) pourraient également diminuer l'exposition systémique au brivaracétam. Par conséquent, l'introduction ou l'arrêt d'un traitement par millepertuis devrait être effectué avec précaution.

Effets du brivaracétam sur d'autres médicaments
La prise de brivaracétam à des doses de 50 mg ou 150 mg par jour n'a pas modifié l'aire sous la courbe du midazolam (métabolisé par le CYP3A4). Le risque d'interactions cliniquement significatives avec le CYP3A4 est considéré comme faible.

Des études *in vitro* ont montré que le brivaracétam n'est pas inhibiteur des isoenzymes du CYP450, ou est faiblement inhibiteur, sauf pour le CYP2C19. Le brivaracétam pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP2C19 (ex : lansoprazole, oméprazole, diazépam). D'après les études *in vitro*, le brivaracétam n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A1/2 mais a eu un effet inducteur faible du CYP3A4 et CYP2B6. Aucune induction du CYP3A4 n'a été retrouvée *in vivo* (voir midazolam ci-dessus). L'induction du CYP2B6 n'a pas été étudiée *in vivo* et le brivaracétam pourrait diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP2B6 (ex : éfavirenz). Les études d'interactions réalisées *in vitro* pour déterminer les effets inhibiteurs potentiels sur les transporteurs ont montré l'absence d'effets cliniquement pertinents, sauf pour l'OAT3. *In vitro*, le brivaracétam a inhibé l'OAT3 avec une demi concentration inhibitrice maximale 42 fois supérieure à la C_{max} de la dose clinique maximale. Le brivaracétam à la dose de 200 mg/jour pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par l'OAT3.

Médicaments antiépileptiques

Les interactions potentielles entre le brivaracétam (50 mg/jour à 200 mg/jour) et d'autres antiépileptiques ont été étudiées dans une analyse poolée des concentrations plasmatiques des médicaments observées dans toutes les études cliniques de phases II et III, par une analyse pharmacocinétique de population des études contrôlées *versus* placebo, et dans des études spécifiques d'interactions médicamenteuses (pour les antiépileptiques suivants : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et topiramate). L'effet des interactions sur la concentration plasmatique est présenté dans le tableau 1 (augmentation indiquée par « ↑ » et diminution par « ↓ », l'aire sous la courbe en fonction du temps par « AUC » et la concentration maximale observée par « C_{max} »).
Tableau 1 : Interactions entre le brivaracétam et d'autres médicaments antiépileptiques (MAE)

MAE coadministré	**Influence du MAE sur la concentration plasmatique du brivaracétam**	**Influence du brivaracétam sur la concentration plasmatique du MAE**
Carbamazépine	AUC 29 % ↓ Cmax 13 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Carbamazépine - Aucune Epoxycarbamazépine ↑ (voir ci-dessous) Aucun ajustement posologique nécessaire
Clobazam	Pas de données disponibles	Aucune
Clonazépam	Pas de données disponibles	Aucune
Lacosamide	Pas de données disponibles	Aucune
Lamotrigine	Aucune	Aucune
Lévétiracétam	Aucune	Aucune
Oxcarbazépine	Aucune	Aucune (dérivé monohydroxy (DMH))
Phénobarbital	AUC 19 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucune
Phénytoïne	AUC 21 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucune [a] AUC 20 % ↑ [a] C_{max} 20 % ↑
Prégabaline	Pas de données disponibles	Aucune
Topiramate	Aucune	Aucune
Acide valproïque	Aucune	Aucune
Zonisamide	Pas de données disponibles	Aucune

[a] basé sur une étude impliquant l'administration de brivaracétam à la dose suprathérapeutique de 400 mg/jour

Carbamazépine
Le brivaracétam est un inhibiteur modéré réversible de l'époxyde hydrolase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration d'époxycarbamazépine, un métabolite actif de la carbamazépine. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques

d'époxycarbamazépine étaient augmentées en moyenne de 37 %, 62 % et 98 % avec peu de variabilité aux doses de brivaracétam de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour respectivement. Aucun risque de sécurité n'a été observé. Il n'y a pas eu d'effet additif de brivaracétam et valproate sur l'aire sous la courbe de l'époxycarbamazépine.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de brivaracétam (100 mg/jour) avec un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol (0,03 mg) et du lévonorgestrel (0,15 mg) n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de ces médicaments. Après administration concomitante de brivaracétam à la dose de 400 mg/jour (deux fois la dose quotidienne maximale recommandée) et d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol (0,03 mg) et du lévonorgestrel (0,15 mg), il a été observé une diminution de 27 % et 23 % respectivement des aires sous la courbe (AUC) de l'œstrogène et du progestatif, sans effet sur l'inhibition de l'ovulation. En général, il n'a pas été observé de modification des courbes concentrations *versus* temps des marqueurs endogènes estradiol, progestérone, LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculo-stimulante) et SHBG (sex hormone binding globulin).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les médecins doivent discuter de projets de grossesse et de contraception avec les femmes en âge de procréer traitées par brivaracétam (voir section Grossesse).
Si une femme décide de débuter une grossesse, il convient de réévaluer avec précaution l'utilisation du brivaracétam.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général
Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été observé que la prévalence de malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées est deux à trois fois supérieure au taux dans la population générale (d'environ 3 %). Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été observée en cas de polythérapie ; cependant, il n'a pas été déterminé quel était le rôle respectif du traitement et/ou de la maladie sous-jacente. L'arrêt des traitements antiépileptiques pourrait conduire à une exacerbation de la maladie qui pourrait être délétère pour la mère et pour le fœtus.

Risque lié au brivaracétam
Il existe des données limitées sur l'utilisation de brivaracétam chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données concernant le passage transplacentaire chez l'humain, mais le brivaracétam traverse facilement le placenta chez le rat (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Les études chez l'animal n'ont détecté aucun potentiel tératogène du brivaracétam (voir rubrique 5.3).

Dans les études cliniques, le brivaracétam était utilisé en association et lorsqu'il était administré avec la carbamazépine, il a entraîné une augmentation dose-dépendante de la concentration d'un métabolite actif, l'époxycarbamazépine (voir rubrique 4.5). Il n'existe pas de données suffisantes pour déterminer la pertinence clinique de cet effet pendant la grossesse.

Par mesure de précaution, le brivaracétam ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité clinique (par exemple, si le bénéfice pour la mère est clairement supérieur au risque potentiel pour le fœtus).

Allaitement

Le brivaracétam est excrété dans le lait maternel humain . L'interruption de l'allaitement ou du brivaracétam doit être décidée en prenant en compte le bénéfice du traitement pour la mère. En cas de co-administration de brivaracétam et de carbamazépine, la quantité d'époxycarbamazépine excrétée dans le lait maternel pourrait augmenter. Les données sont insuffisantes pour déterminer la pertinence clinique.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du brivaracétam sur la fertilité humaine. Chez le rat, le traitement par brivaracétam n'a pas eu d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le brivaracétam exerce une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison des différences possibles de sensibilité individuelle, certains patients pourraient présenter une somnolence, des sensations vertigineuses et d'autres symptômes neurologiques centraux. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines potentiellement dangereuses avant d'être familiarisés avec les effets du brivaracétam sur leur capacité à effectuer ce type d'activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec brivaracétam ont été : somnolence (14,3 %) et sensations vertigineuses (11,0 %). Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère à modérée. Une incidence plus élevée des cas de somnolence et de fatigue a été rapportée avec l'augmentation de la dose.

Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été respectivement de 3,5 %, 3,4 % et 4,0 % chez les patients randomisés aux doses de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour de brivaracétam et de 1,7 % chez les patients randomisés sous placebo. Les effets indésirables ayant entraîné le plus fréquemment l'arrêt du traitement par brivaracétam ont été des sensations vertigineuses (0,8 %) et des convulsions (0,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés dans la base de données de sécurité des 3 études cliniques contrôlées versus placebo, à dose fixe, chez des sujets ≥ 16 ans, et à partir de l'expérience acquise après la mise sur le marché, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence.
Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables rapportés**
Infections et infestations	Fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité de type I
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, anxiété, insomnie, irritabilité
	Peu fréquent	Idées suicidaires, trouble psychotique, agressivité, agitation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence
	Fréquent	Convulsion, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson (1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

(1) Effets indésirables rapportés dans le contexte de post-commercialisation.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Une neutropénie a été rapportée chez 0,5 % (6/1 099) des patients traités par brivaracétam et 0 % (0/459) des patients sous placebo. Quatre de ces sujets présentaient une diminution du nombre de neutrophiles à l'inclusion, et ont présenté une diminution supplémentaire du nombre de neutrophiles après l'introduction de brivaracétam. Aucun des 6 cas de neutropénie n'était sévère, n'a requis de traitement spécifique ou n'a conduit à l'arrêt du brivaracétam et aucun n'a présenté d'infections associées.

Des cas d'idées suicidaires ont été rapportés chez 0,3 % (3/1 099) des patients traités par brivaracétam et 0,7 % (3/459) des patients sous placebo. Dans les études cliniques à court terme du brivaracétam menées chez des patients atteints d'épilepsie, il n'a pas été observé de cas de suicide ni de tentative de suicide. Ces événements ont toutefois été rapportés dans les études d'extension en ouvert (voir rubrique 4.4).

Des réactions évoquant une hypersensibilité immédiate (type I) ont été rapportées chez un faible nombre de patients traités par brivaracétam (9/3 022) au cours du développement clinique.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du brivaracétam observé chez les enfants à partir d'1 mois est comparable au profil de sécurité observé chez les adultes. Dans les études à long terme, en ouvert, non contrôlées, des idées suicidaires ont été rapportées chez 4,7 % des patients pédiatriques évalués à partir de l'âge de 6 ans (plus fréquent chez les adolescents) comparé à 2,4 % chez les adultes, et des troubles du comportement ont été rapportés chez 24,8 % des patients pédiatriques comparé à 15,1 % chez les adultes. La majorité des événements étaient d'intensité légère à modérée, non grave et n'ont pas entraîné l'arrêt du médicament étudié. Un effet indésirable additionnel a été observé chez les enfants : l'hyperactivité psychomotrice (4,7 %).

Aucun profil spécifique d'événements indésirables (EI) n'a été identifié chez les enfants à partir d'1 mois et jusqu'à < 4 ans, comparativement à des tranches d'âge pédiatrique plus élevées. Aucune information de sécurité considérée comme significative n'a été identifiée indiquant une incidence accrue d'un EI particulier dans cette tranche d'âge. Les données disponibles chez les enfants de moins de 2 ans étant limitées, le brivaracétam n'est pas indiqué pour cette tranche d'âge. Les données cliniques disponibles chez les nouveau-nés sont limitées.

Sujets âgés

Sur les 130 sujets âgés inclus dans le programme de développement de phases II/III du brivaracétam (44 patients atteints d'épilepsie), 100 étaient âgés de 65 à 74 ans et 30 étaient âgés de 75 à 84 ans. Le profil de sécurité chez les patients âgés semble être comparable à celui observé chez les patients adultes plus jeunes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec le brivaracétam chez l'homme est limitée. Somnolence et sensations vertigineuses ont été rapportées chez un volontaire sain ayant reçu une dose unique de 1 400 mg de brivaracétam.
Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés après un surdosage avec le brivaracétam : nausées, vertiges, troubles de l'équilibre, anxiété, fatigue, irritabilité, agressivité, insomnie, dépression et idées suicidaires. En général, les effets indésirables associés à un surdosage avec le brivaracétam étaient cohérents avec les effets indésirables connus du brivaracétam.

Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec le brivaracétam. Le traitement d'un surdosage doit comprendre des mesures générales de soutien. Moins de 10 % du brivaracétam étant éliminé dans les urines, l'hémodialyse ne devrait pas améliorer significativement l'élimination du médicament (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX23.

Mécanisme d'action

Le brivaracétam présente une affinité élevée et sélective pour la protéine 2A des vésicules synaptiques (SV2A), une glycoprotéine transmembranaire présente dans les neurones et cellules endocrines au niveau présynaptique. Bien que le rôle exact de cette protéine reste à élucider, il a été observé qu'elle module l'exocytose des neurotransmetteurs. La liaison à la protéine SV2A est considérée comme étant le principal mécanisme de l'activité anticonvulsivante du brivaracétam.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du brivaracétam en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles a été établie dans trois études cliniques multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, à dose fixe, menées chez des patients à partir de 16 ans. Dans ces études, la dose quotidienne de brivaracétam était de 5 à 200 mg par jour. Toutes les études comportaient une période d'observation de 8 semaines suivie d'une période de traitement de 12 semaines sans augmentation de dose. Au total, 1 558 patients ont reçu le médicament expérimental, dont 1 099 ont reçu du brivaracétam. Selon les critères d'inclusion de l'étude, les patients devaient présenter des crises partielles non contrôlées malgré un traitement par un ou deux antiépileptiques concomitants. Les patients devaient présenter au moins 8 crises partielles pendant la période d'observation. Dans les études de phase III, les critères d'évaluation principaux ont été le pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles par rapport au placebo et le taux de répondeurs à 50 %, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50 % par rapport à la fréquence initiale.
Les antiépileptiques les plus fréquemment utilisés au moment de l'inclusion dans les études ont été : carbamazépine (40,6 %), lamotrigine (25,2 %), valproate (20,5 %), oxcarbazépine (16,0 %), topiramate (13,5 %), phénytoïne (10,2 %) et lévétiracétam (9.8 %). La fréquence initiale médiane des crises dans les trois études était de 9 crises par période de 28 jours. La durée moyenne de l'épilepsie était d'environ 23 ans.
Le tableau 2 présente une synthèse des résultats d'efficacité. Le brivaracétam aux doses de 50 mg par jour à 200 mg par jour a été efficace en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles chez les patients âgés de 16 ans et plus.
Tableau 2 : Principaux résultats d'efficacité sur la fréquence des crises partielles, par période de 28 jours

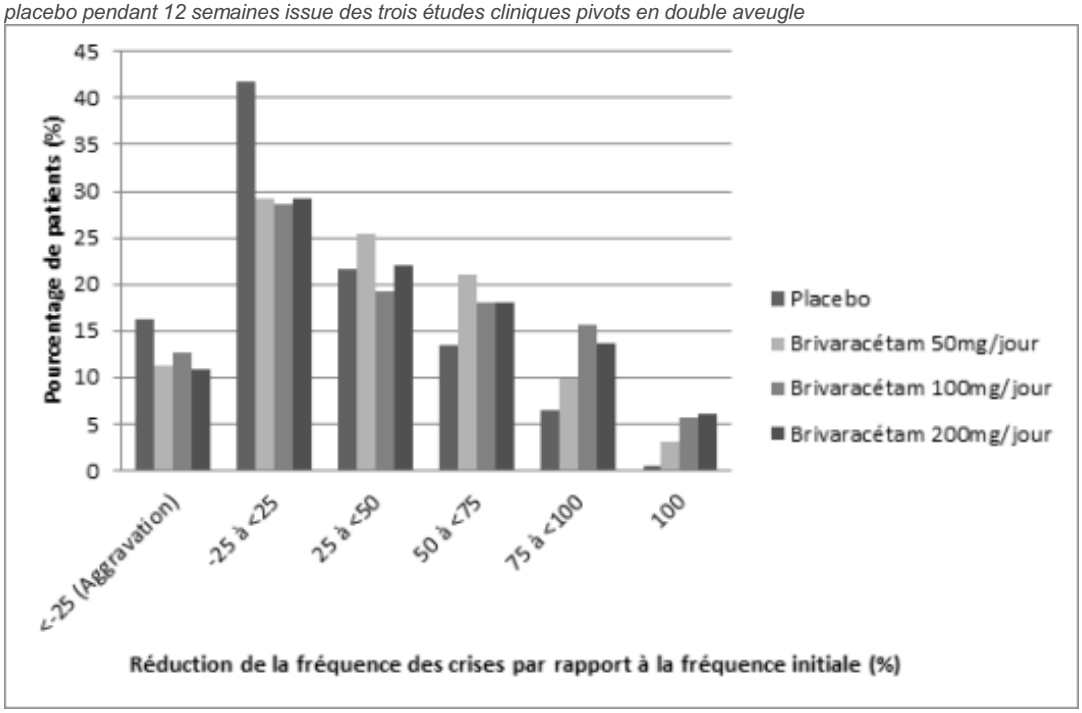
Étude	**Placebo**	**Brivaracétam** * Statistiquement significatif **(valeur p)**		
		50 mg/jour	**100 mg/jour**	**200 mg/jour**
Étude N01253(1)				
	n = 96	n = 101		
Taux de répondeurs à 50 %	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Pourcentage de réduction par rapport au placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Étude N01252(1)				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Taux de répondeurs à 50 %	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0(2) (p=0,023)	~
Pourcentage de réduction par rapport au placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5(2) (p=0,010)	~
Étude N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Taux de répondeurs à 50 %	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Pourcentage de réduction par rapport au placebo (%).	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament expérimental.
~ Dose non étudiée.
* Statistiquement significatif.
(1) Environ 20 % des patients ont reçu un traitement concomitant par lévétiracétam.
(2) Le critère primaire de l'étude N01252 n'a pas atteint la significativité statistique selon la procédure de test séquentiel. La dose de 100 mg/jour a été nominalement significative.

Dans les études cliniques, la réduction de la fréquence des crises par rapport au placebo a été plus importante avec la dose de 100 mg/jour qu'avec celle de 50 mg/jour. Les profils de sécurité du brivaracétam 50 mg/jour et 100 mg/jour ont été comparables, y compris en termes d'effets indésirables liés au système nerveux central et lors d'un traitement au long cours, à l'exception d'augmentations dose-dépendantes de l'incidence de la somnolence et de la fatigue.

La figure 1 présente la proportion de patients (excluant les patients traités de façon concomitante par lévétiracétam) classée par pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles par période de 28 jours par rapport à la fréquence initiale dans les trois études. Les patients présentant une augmentation de plus de 25 % des crises partielles apparaissent à gauche du graphique en « aggravation ». Les patients présentant une amélioration en termes de réduction de la fréquence des crises partielles par rapport à la fréquence initiale apparaissent dans les quatre catégories de droite. Les pourcentages de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises ont été respectivement de 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % et 37,8 % dans le groupe placebo et les groupes brivaracétam 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour.

Figure 1 : Proportion de patients classée par pourcentage de réduction de la fréquence des crises dans les groupes brivaracétam et placebo pendant 12 semaines issue des trois études cliniques pivots en double aveugle



Dans une analyse poolée des trois études cliniques pivots, aucune différence d'efficacité (mesurée par le taux de répondeurs à 50 %) n'a été observée dans l'intervalle de doses compris entre 50 mg/jour et 200 mg/jour lorsque le brivaracétam était associé à des antiépileptiques inducteurs ou non inducteurs. Dans les études cliniques, 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) et 4,0 % (10/249) des patients recevant respectivement du brivaracétam 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour sont devenus libres de crises pendant la période de traitement de 12 semaines *versus* 0,5 % (2/418) des patients recevant du placebo.

Une amélioration en termes de pourcentage de réduction de la fréquence médiane des crises par période de 28 jours a été observée chez 66,6 % (n = 62), 61,2% (n = 100) et 82,1% (n = 75) des patients ayant présenté des crises partielles secondairement généralisées tonico-cloniques (crises de type IC) lors de la période d'observation, recevant respectivement 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour de brivaracétam *versus* 33,3 % des patients sous placebo (n = 115).

L'efficacité du brivaracétam en monothérapie n'a pas été établie. L'utilisation du brivaracétam en monothérapie n'est pas recommandée.

Traitement par lévétiracétam

Dans deux études cliniques de phase III randomisées, contrôlées *versus* placebo, le lévétiracétam a été l'antiépileptique concomitant administré chez environ 20 % des patients. Bien que le nombre de patients soit limité, il n'a pas été observé de bénéfice du brivaracétam par rapport au placebo chez les patients recevant un traitement concomitant par lévétiracétam, ce qui pourrait être le reflet d'une compétition au niveau du site de liaison SV2A. Aucun problème de sécurité ou de tolérance supplémentaire n'a été observé.

Dans une troisième étude, une analyse prédéfinie a démontré l'efficacité des doses de 100 mg/jour et 200 mg/jour par rapport au placebo chez les patients ayant été exposés antérieurement au lévétiracétam. La plus faible efficacité observée chez ces patients par rapport aux patients naïfs en lévétiracétam a été probablement due au nombre plus élevé d'antiépileptiques pris précédemment et à la fréquence des crises plus élevée durant la période d'observation.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)
Les trois études cliniques pivots en double aveugle contrôlées *versus* placebo ont inclus 38 patients âgés de 65 à 80 ans. Bien que les données soient limitées, l'efficacité a été comparable à celle observée chez les patients plus jeunes.

Etudes d'extension en ouvert
Parmi l'ensemble des études, 81,7 % des patients ayant terminé les études randomisées ont été inclus dans les études d'extension en ouvert à long terme. A partir de l'inclusion dans les études randomisées, 5,3 % des patients traités par brivaracétam pendant 6 mois (n = 1 500) ont été libres de crises *versus* 4,6 % et 3,7 % des patients traités pendant respectivement 12 mois (n = 1 188) et 24 mois (n = 847). Cependant, une proportion élevée de sujets (26 %) ayant interrompu les études en ouvert pour manque d'efficacité, un biais de sélection a pu survenir, car les sujets ayant poursuivi l'étude ont mieux répondu que ceux l'ayant terminé prématurément.
Chez les patients suivis au cours des études d'extension en ouvert, sur une durée allant jusqu'à 8 ans, le profil de sécurité a été comparable à celui observé dans les études contrôlées *versus* placebo à court terme.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les crises partielles ont une physiopathologie similaire à celles observées chez les adolescents et les adultes. L'expérience acquise sur les médicaments antiépileptiques laisse supposer que les résultats des études d'efficacité menées chez les adultes peuvent être extrapolés aux enfants à partir de 2 ans, à condition que des ajustements posologiques pédiatriques soient définis et que le profil de sécurité soit établi (voir rubriques 5.2 et 4.8). Les posologies chez les patients à partir de 2 ans ont été définies par des ajustements de dose en fonction du poids, établis pour obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez les adultes traités par des doses efficaces (voir rubrique 5.2).

Une étude de tolérance à long terme, non contrôlée, en ouvert a inclus des enfants (âgés d'1 mois à moins de 16 ans) ayant poursuivi le traitement après avoir terminé l'étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), des enfants qui ont poursuivi le traitement après avoir terminé l'étude de sécurité pour la forme i.v. (intraveineuse) et des enfants recrutés directement pour cette étude de tolérance. Les enfants recrutés directement pour cette étude ont reçu une dose initiale de brivaracétam d'1 mg/kg/jour et, en fonction de la réponse et de la tolérance, la dose a été augmentée jusqu'à 5 mg/kg/jour en doublant la dose chaque semaine. Aucun enfant n'a reçu une dose supérieure à 200 mg/jour. Pour les enfants pesant 50 kg ou plus, la dose initiale de brivaracétam était de 50 mg/jour et, en fonction de la réponse et de la tolérance, la dose a été augmentée jusqu'à un maximum de 200 mg/jour en augmentant la dose de 50 mg/jour chaque semaine.

Dans les études poolées de sécurité et de pharmacocinétique menées en ouvert, en association, 186 enfants présentant des crises partielles dans la tranche d'âge d'1 mois à < 16 ans, ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 149 ont été traités pendant ≥ 3 mois, 138 pendant ≥ 6 mois, 123 pendant ≥ 12 mois, 107 pendant ≥ 24 mois, et 90 pendant ≥ 36 mois.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le brivaracétam dans un ou plusieurs sous-groupes de population pédiatrique dans l'indication de crises d'épilepsie partielles (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'aire sous la courbe (AUC) du brivaracétam comprimés pelliculés, solution buvable et solution pour injection intraveineuse est identique, tandis que la concentration plasmatique maximale est légèrement plus élevée après une administration intraveineuse. Le brivaracétam présente une pharmacocinétique linéaire et indépendante du temps avec une faible variabilité intra et inter-individuelle, une absorption complète, une liaison aux protéines très faible, une élimination par voie rénale après un important métabolisme, et des métabolites pharmacologiquement inactifs.

Absorption

Après administration orale, le brivaracétam est rapidement et complètement absorbé, sa biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Pour les comprimés pris en dehors des repas, le T_{max} médian est de 1 heure (intervalle du T_{max} est 0,25 à 3 heures).
L'administration pendant un repas riche en graisses a ralenti la vitesse d'absorption du brivaracétam (T_{max} médian : 3 heures) et diminué sa concentration plasmatique maximale (de 37 %), tandis que l'ampleur de l'absorption n'était pas modifiée.

Distribution

La liaison du brivaracétam aux protéines plasmatiques est faible (≤ 20 %). Le volume de distribution est de 0,5 L/kg, une valeur proche de celle de l'eau corporelle totale.
Du fait de sa lipophilie (log P), le brivaracétam présente une diffusion élevée à travers la membrane cellulaire.

Biotransformation

Le brivaracétam est métabolisé principalement par hydrolyse de la fraction amide pour former l'acide carboxylique correspondant (environ 60 % de l'élimination) et secondairement par hydroxylation sur la chaîne latérale propyle (environ 30 % de l'élimination). L'hydrolyse de la fraction amide entraînant la formation du métabolite acide carboxylique (34 % de la dose retrouvés dans les urines) fait intervenir des amidases hépatiques et extra-hépatiques. *In vitro*, l'hydroxylation du brivaracétam est due principalement au CYP2C19. Les deux métabolites sont ensuite métabolisés pour former un acide hydroxylé commun formé principalement par hydroxylation de la chaîne latérale propyle sur le métabolite acide carboxylique (principalement par CYP2C9). *In vivo* chez l'homme, la formation du métabolite hydroxylé est diminuée de 10 fois chez les sujets présentant des mutations inefficaces du CYP2C19 tandis que la concentration de brivaracétam sous forme inchangée est augmentée respectivement de 22 % ou 42 % chez les sujets porteurs de mutations sur l'un ou les deux allèles. Les trois métabolites sont pharmacologiquement inactifs.

Elimination

Le brivaracétam est éliminé essentiellement par métabolisme et excrétion dans les urines. Plus de 95 % de la dose, incluant les métabolites, sont éliminés dans les urines dans les 72 heures suivant l'administration. L'élimination dans les fèces représente moins de 1 % de la dose et moins de 10 % du brivaracétam sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie plasmatique terminale (t1/2) est d'environ 9 heures. La clairance plasmatique totale chez les patients a été estimée à 3,6 L/h.

Linéarité

La pharmacocinétique est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de 10 mg à 600 mg au moins.

Interactions avec d'autres médicaments

Le brivaracétam est éliminé par de multiples voies dont l'excrétion rénale, l'hydrolyse non médiée par le CYP et des oxydations médiées par le CYP. *In vitro*, le brivaracétam n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine humaine (P-gp), ni des protéines de multirésistance aux médicaments (MRP1 et 2), et probablement pas des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et OATP1B3.
Les essais *in vitro* ont montré qu'aucun inhibiteur des isoenzymes du CYP (par exemple CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4) ne devrait avoir d'effet significatif sur la distribution, le métabolisme et l'élimination du brivaracétam.

In vitro, brivaracétam n'est pas inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, ni des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OCT1 à des concentrations cliniquement pertinentes. *In vitro*, brivaracétam n'est pas inducteur du CYP1A2.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Sujets âgés (à partir de 65 ans)
Dans une étude chez des sujets âgés (de 65 à 79 ans avec une clairance de la créatinine comprise entre 53 et 98 mL/min/1,73 m^2) recevant du brivaracétam 400 mg/jour en deux prises par jour, la demi-vie plasmatique du brivaracétam a été de 7,9 heures et 9,3 heures dans les groupes âgés respectivement de 65 à 75 ans et de plus de 75 ans. La clairance plasmatique du brivaracétam à l'état d'équilibre a été comparable (0,76 mL/min/kg) à celle observée chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin (0,83 mL/min/kg) (voir rubrique 4.2).

Atteinte rénale
Une étude chez des patients présentant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m^2 ne nécessitant pas de dialyse) a montré que l'AUC plasmatique du brivaracétam était modérément augmentée (+21 %) par rapport aux témoins sains, tandis que les AUC des métabolites acide, hydroxy et hydroxyacide étaient augmentées de respectivement 3, 4 et 21 fois. La clairance rénale de ces métabolites inactifs était diminuée de 10 fois. Dans les études précliniques, aucun problème de tolérance dû au métabolite hydroxyacide n'a été observé. Le brivaracétam n'a pas été étudié chez les patients sous hémodialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Une étude de pharmacocinétique chez des patients présentant une cirrhose (classes A, B et C de Child-Pugh) a montré des augmentations de l'exposition au brivaracétam comparables quelle que soit la sévérité de la maladie (50 %, 57 % et 59 %) par rapport aux témoins sains appariés (voir rubrique 4.2).

Poids
Une diminution de 40 % de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre a été estimée dans l'intervalle de poids allant de 46 kg à 115 kg. Cependant, cela n'est pas considéré comme une différence cliniquement pertinente.

Sexe
Il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique du brivaracétam en fonction du sexe.

Race
La race (Caucasiens, Asiatiques) n'a pas eu d'influence significative sur la pharmacocinétique du brivaracétam dans un modèle de pharmacocinétique de population de patients atteints d'épilepsie. Le nombre de patients d'autres origines ethniques était limité.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La CE50 (concentration plasmatique de brivaracétam correspondant à 50 % de l'effet maximal) a été estimée à 0,57 mg/L. Cette concentration est légèrement supérieure à l'exposition médiane atteinte après administration de 50 mg/jour de brivaracétam. Une réduction supplémentaire de la fréquence des crises est obtenue en augmentant la dose à 100 mg/jour et celle-ci atteint un plateau à la dose de 200 mg/jour.

Population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée, chez 99 sujets dont l'âge était compris entre 1 mois et < 16 ans, pendant 3 semaines, sur la base d'une titration hebdomadaire fixe de la solution orale de brivaracétam en 3 paliers. Le brivaracétam a été administré à des doses croissantes hebdomadaires d'environ 1 mg/kg/jour, 2 mg/kg/jour et 4 mg/kg/jour. Toutes les doses ont été ajustées en fonction du poids et n'ont pas dépassé un maximum de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour. À la fin de la période d'évaluation, les sujets pouvaient intégrer une étude de suivi à long terme en continuant à la dernière dose reçue (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques ont été proportionnelles à la dose dans toutes les tranches d'âge. Le modèle de pharmacocinétique de population a été effectué sur des données de concentration plasmatique éparses recueillies au cours de l'étude PK de 3 semaines, et lors de l'étude de suivi à long terme en cours. 232 patients pédiatriques atteints d'épilepsie, âgés de 2 mois à 17 ans, ont été inclus dans l'analyse. Celle-ci indiquait que des doses de 5,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 10 et 20 kg) et 4,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 20 et 50 kg) présentaient la même concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre que celle atteinte chez les adultes recevant 200 mg par jour. La clairance plasmatique estimée a été de 0,96 L/h, 1,61 L/h, 2,18 L/h et 3,19 L/h pour les enfants pesant respectivement 10 kg, 20 kg, 30 kg et 50 kg. En comparaison, la clairance plasmatique a été estimée à 3,58 L/h chez les patients adultes (pesant 70 kg).
Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique chez les nouveau-nés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études pharmacologiques de sécurité, les effets prédominants étaient liés au SNC (principalement dépression transitoire du SNC et diminution de l'activité locomotrice spontanée) et ont été observés à des doses représentant plusieurs fois (plus de 50 fois) la dose pharmacologiquement active de brivaracétam à la dose de 2 mg/kg. Les fonctions d'apprentissage et de mémoire n'ont pas été affectées.

Les effets qui n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais constatés dans les études toxicologiques à doses répétées chez le chien soumis à des expositions proches des AUC plasmatiques cliniques, étaient des effets hépato-toxiques (principalement porphyrie). Cependant, l'ensemble des données toxicologiques du brivaracétam et d'un composé structurellement apparenté, indique que les modifications hépatiques chez le chien se sont développées par des mécanismes non pertinents chez l'homme. Il n'a pas été observé d'effets indésirables hépatiques chez le rat et le singe après administration chronique de brivaracétam à des expositions de 5 à 42 fois supérieures aux AUC cliniques. Chez le singe, des effets sur le SNC (prostration, perte d'équilibre, mouvements maladroits) sont survenus à 64 fois la C_{max} clinique, ces effets étant moins visibles au cours du temps.

Les études de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes ou clastogènes. Les études de carcinogenèse n'ont pas montré de potentiel cancérogène chez le rat, malgré des incidences augmentées de tumeurs hépatocellulaires chez la souris mâle, considérées comme étant dues à un mode d'action non génotoxique lié à l'induction d'enzymes hépatiques par des agents de type phénobarbitone, un phénomène connu et spécifique du rongeur.

Le brivaracétam n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle et n'a pas montré de potentiel tératogène chez le rat ou le lapin. Une embryotoxicité a été observée chez le lapin à une dose de brivaracétam maternotoxique correspondant à un niveau d'exposition 8 fois supérieur à l'AUC clinique de la dose maximale recommandée. Chez le rat, le brivaracétam traverse facilement la barrière placentaire et est excrété dans le lait des femelles allaitantes à des concentrations similaires aux taux plasmatiques maternels.

Brivaracétam n'a pas montré de potentiel de dépendance chez le rat.

Etudes de toxicité juvénile chez l'animal

Chez les rats juvéniles, les niveaux d'exposition de brivaracétam correspondant à l'exposition de 6 à 15 fois l'AUC clinique de la dose maximale recommandée, ont induit des effets indésirables sur le développement (mortalité, signes cliniques, diminution du poids corporel et du poids du cerveau). Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur la fonction du SNC, ni d'anomalies à l'examen neuropathologique et histopathologique du cerveau. Chez les chiens juvéniles, les anomalies induites par le brivaracétam, à un niveau d'exposition de 6 fois l'AUC clinique, étaient similaires à celles observées chez les animaux adultes. Il n'a pas été observé d'effets indésirables pour aucun des critères standards de développement ou de maturation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Betadex
Lactose anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé
Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (3350)
Talc

Briviact 25 mg, comprimé pelliculé
Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Briviact 50 mg, comprimé pelliculé
Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Briviact 75 mg, comprimé pelliculé
Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Briviact 100 mg, comprimé pelliculé
Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé

- Boîtes de 14 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium
- Boîtes de 14 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium.

Briviact 25 mg, comprimé pelliculé

- Boîtes de 14 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium
- Boîtes de 14 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium.

Briviact 50 mg, comprimé pelliculé

- Boîtes de 14 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium
- Boîtes de 14 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium.

Briviact 75 mg, comprimé pelliculé :

- Boîtes de 14 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium
- Boîtes de 14 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium.

Briviact 100 mg, comprimé pelliculé 100 mg :

- Boîtes de 14 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium
- Boîtes de 14 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées PVC/PCTFE/aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1073/001
EU/1/15/1073/002
EU/1/15/1073/003
EU/1/15/1073/004
EU/1/15/1073/005
EU/1/15/1073/006
EU/1/15/1073/007
EU/1/15/1073/008
EU/1/15/1073/009
EU/1/15/1073/010
EU/1/15/1073/011
EU/1/15/1073/012
EU/1/15/1073/013
EU/1/15/1073/014
EU/1/15/1073/015
EU/1/15/1073/016
EU/1/15/1073/017
EU/1/15/1073/018
EU/1/15/1073/019
EU/1/15/1073/020
EU/1/15/1073/023
EU/1/15/1073/024
EU/1/15/1073/025
EU/1/15/1073/026
EU/1/15/1073/027

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 14 janvier 2016
Date du dernier renouvellement : 9 octobre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.