

Résumé des Caractéristiques du Produit

Briviact® Comprimé (page 1)

Briviact® Solution buvable (page 20)

Briviact® Solution injectable (page 38)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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 4 ans présentant une épilepsie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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. Cette dose doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être ajustée entre 50 mg par jour et 200 mg par 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

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. 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.

Insuffisance hépatique

L'exposition au brivaracétam est augmentée chez les adultes présentant une maladie hépatique chronique. Chez les adultes, une dose initiale de 50 mg par jour doit être envisagée. Chez les enfants et les adolescents pesant 50 kg ou plus, une dose initiale de 50 mg/jour est recommandée. Une dose quotidienne maximale de 150 mg administrée en deux prises égales est recommandée quel que soit le stade d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg, une dose initiale de 1 mg/kg/jour est recommandée. La dose maximum ne doit pas dépasser 3 mg/kg/jour. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

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

Le tableau ci-dessous présente les posologies recommandées pour les enfants à partir de 4 ans et les adolescents.

	Enfants (≥ 4 ans) et adolescents ≥ 50 kg	Enfants (≥ 4 ans) et adolescents < 50 kg
	Administré en 2 doses égales	Administré en 2 doses égales
Intervalle thérapeutique	50 - 200 mg/jour	1 - 4 mg/kg/jour
Dose initiale recommandée	50 mg/jour (ou 100 mg/jour)*	1 mg/kg/jour (ou 2 mg/kg/jour)*
Dose d'entretien recommandée	100 mg/jour	2 mg/kg/jour

* En fonction de l'évaluation du médecin du besoin de contrôler les crises.

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents 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 doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. La dose d'entretien recommandée est de 100 mg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée dans l'intervalle thérapeutique efficace de 50 mg/jour à 200 mg/jour.

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à 2 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose doit être administrée en deux doses prises égales, une le matin et une le soir. 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 dans l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour.

Enfants âgés de moins de 4 ans

La sécurité et l'efficacité du brivaracétam chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies.

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).

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 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).

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 substances 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.

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 : lanzoprazole, 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 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 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 supratherapeutique 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 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 hormon binding globulin).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les médecins doivent discuter de planification familiale et de contraception avec les femmes en âge de procréer traitées par brivaracétam (voir section Grossesse).

Si une femme planifie une grossesse, l'utilisation de brivaracétam devra être soigneusement réévaluée.

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'époxy-carbamazépine (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 passage du brivaracétam dans le lait maternel humain n'est pas établi. Les études chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de brivaracétam dans le lait (voir rubrique 5.3). 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'époxy-carbamazépine 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

Dans l'ensemble des études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients épileptiques, 2 388 patients ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 1 740 ont été traités pendant ≥ 6 mois, 1 363 pendant ≥ 12 mois, 923 pendant ≥ 24 mois et 569 pendant ≥ 60 mois (5 ans).

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 de sévérité légère à modérée. Une incidence plus élevée des cas de somnolence et de fatigue (8,2 %) a été rapportée avec l'augmentation de la dose. Les types des effets indésirables rapportés pendant les 7 premiers jours de traitement ont été comparables à ceux observés pendant la période complète de traitement.

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 sensations vertigineuses (0,8 %) et 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 les sujets ≥ 16 ans, 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). 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 dans les études cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité de type I
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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
--	----------	---------

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 (9/3022) au cours du développement clinique.

Etudes d'extension en ouvert

Chez les patients suivis dans les 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

Le profil de sécurité du brivaracétam observé chez les enfants 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 (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 %).

Les données de sécurité issues des études en ouvert chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans sont limitées. Les données disponibles sur le développement neurologique des enfants âgés de moins de 4 ans sont limitées. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nouveau-nés.

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 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec du 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.

Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de 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 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.

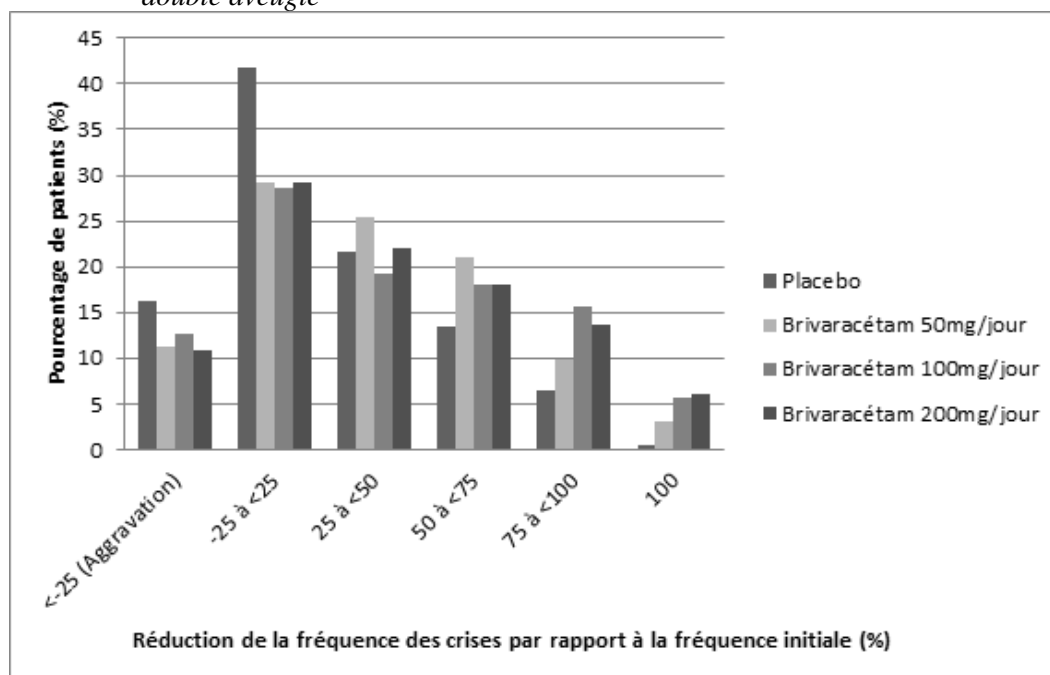
⁽¹⁾ Environ 20 % des patients ont reçu un traitement concomitant par lévétiracétam.

⁽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 pivots en double aveugle



Dans une analyse poolée des trois études 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 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 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.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de 4 ans et plus, les crises partielles ont une expression clinique 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 4 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 4 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 de 4 ans à moins de 16 ans) ayant poursuivi le traitement après avoir terminé l'étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) 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, 149 enfants présentant des crises partielles ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 116 ont été traités pendant \geq 6 mois, 107 pendant \geq 12 mois, 58 pendant \geq 24 mois, et 28 pendant \geq 36 mois.

L'efficacité et la tolérance du brivaracétam dans la population pédiatrique de moins de 4 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2). Chez ces patients, le brivaracétam a été évalué dans une étude de pharmacocinétique en ouvert de courte durée et dans une étude d'extension en ouvert en cours, menées chez 16 patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans (voir rubrique 5.2).

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.

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 avec 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 ($\leq 20\%$). 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.

Élimination

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 ($t_{1/2}$) 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, 2C8, 2C9, 2D6 et 3A4) 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, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, 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 m²) 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 m² 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).

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique ayant une période d'évaluation de 3 semaines et une titration hebdomadaire fixe en 3 paliers, utilisant la solution orale de brivaracétam, 99 sujets âgés d'1 mois à < 16 ans ont été pris en compte. 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 être éligibles à intégrer une étude de suivi à long terme en continuant à la dernière dose reçue (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques ont été dose-proportionnelles dans toutes les tranches d'âge. Le modèle de pharmacocinétique de population a indiqué qu'avec la dose de 2,0 mg/kg deux fois par jour, la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre est similaire à celle atteinte chez les adultes recevant 100 mg deux fois par jour. La clairance plasmatique estimée a été de 1,61 L/h, 2,18 L/h et 3,19 L/h pour les enfants pesant respectivement 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.

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.

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 carcinogénèse 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

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc

Briviact 25 mg, comprimé pelliculé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Briviact 50 mg, comprimé pelliculé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Briviact 75 mg, comprimé pelliculé

Alcool polyvinylique
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

Alcool polyvinylique
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

4 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 comprimé pelliculé 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 comprimé pelliculé 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 comprimé pelliculé 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 comprimé pelliculé 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 comprimé pelliculé en plaquettes thermoformées en 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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/01/2020

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Briviact 10 mg/mL solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 10 mg de brivaracétam.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque mL de solution buvable contient 239,8 mg de sorbitol (E420), 1 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218), 1,16 mg de sodium et au maximum 5,5 mg de propylène glycol (E 1520).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Liquide légèrement visqueux transparent, incolore à jaunâtre.

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 4 ans présentant une épilepsie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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. Cette dose doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être ajustée entre 50 mg par jour et 200 mg par 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

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. 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.

Insuffisance hépatique

L'exposition au brivaracétam est augmentée chez les patients adultes présentant une maladie hépatique chronique. Chez les adultes, une dose initiale de 50 mg par jour doit être envisagée. Chez les enfants et les adolescents pesant 50 kg ou plus, une dose initiale de 50 mg/jour est recommandée. Une dose quotidienne maximale de 150 mg administrée en deux prises égales est recommandée quel que soit le stade d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg, une dose initiale de 1 mg/kg/jour est recommandée. La dose maximum ne doit pas dépasser 3 mg/kg/jour. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose. Il est recommandé au parent et à l'aidant d'administrer Briviact solution orale avec le dispositif de mesure fourni dans la boîte (seringue pour administration orale de 10 mL ou 5 mL).

Le tableau ci-dessous récapitule la posologie recommandée pour les enfants à partir de 4 ans et les adolescents.

	Enfants (≥ 4 ans) et adolescents ≥ 50 kg	Enfants (≥ 4 ans) et adolescents < 50 kg
	Administré en 2 doses égales	Administré en 2 doses égales
Intervalle thérapeutique	50 - 200 mg/jour	1 - 4 mg/kg/jour
Dose initiale recommandée	50 mg/jour (ou 100 mg/jour)*	1 mg/kg/jour (ou 2 mg/kg/jour)*
Dose d'entretien recommandée	100 mg/jour	2 mg/kg/jour

* En fonction de l'évaluation du médecin du besoin de contrôler les crises.

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents 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 doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. La dose d'entretien recommandée est de 100 mg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée dans l'intervalle thérapeutique efficace de 50 mg/jour à 200 mg/jour.

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à 2 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation du médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. 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 dans l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour.

La dose par prise pour chaque patient doit être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Volume par administration (mL)} = [\text{poids (kg)} \times \text{dose journalière (mg/kg/jour)}] \times 0,05$$

Le tableau ci-dessous donne des exemples de volume de solution orale par prise en fonction de la dose prescrite et du poids. Le volume précis de solution orale doit être calculé en fonction du poids exact de l'enfant.

Poids	Volumes de solution orale à administrer par prise			
	Pour une dose de 1 mg/kg/jour 0,05 mL/kg/prise (ce qui correspond à 0,5 mg/kg/prise)	Pour une dose de 2 mg/kg/jour 0,1 mL/kg/prise (ce qui correspond à 1 mg/kg/prise)	Pour une dose de 3 mg/kg/jour 0,15 mL/kg/prise (ce qui correspond à 1,5 mg/kg/prise)	Pour une dose de 4 mg/kg/jour 0,2 mL/kg/prise (ce qui correspond à 2 mg/kg/prise)
10 kg	0,5 mL (5 mg)	1 mL (10 mg)	1,5 mL (15 mg)	2 mL (20 mg)
15 kg	0,75 mL (7,5 mg)	1,5 mL (15 mg)	2,25 mL (22,5 mg)	3 mL (30 mg)
20 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)
25 kg	1,25 mL (12,5 mg)	2,5 mL (25 mg)	3,75 mL (37,5 mg)	5 mL (50 mg)
30 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)
35 kg	1,75 mL (17,5 mg)	3,5 mL (35 mg)	5,25 mL (52,5 mg)	7 mL (70 mg)
40 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)
45 kg	2,25 mL (22,5 mg)	4,5 mL (45 mg)	6,75 mL (67,5 mg)	9 mL (90 mg)
50 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)

Enfant de moins de 4 ans

La sécurité et l'efficacité du brivaracétam chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies.

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

La solution buvable de brivaracétam peut être diluée dans l'eau ou dans du jus de fruit peu de temps avant d'être avalée et peut être prise avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Une sonde nasogastrique ou de gastrostomie peut être utilisée lors de l'administration de la solution buvable de brivaracétam.

Briiviact solution orale est fourni avec une seringue pour administration orale de 5 mL et une de 10 mL et leur adaptateur.

L'utilisation de la seringue pour administration orale (de 5 mL graduée tous les 0,1 mL) avec un adaptateur, est recommandée pour l'administration chez les patients pesant moins de 20 kg ou prenant au maximum 50 mg (5 mL) de brivaracétam par prise.

La seringue pour administration orale de 5 mL doit être utilisée chez les patients pesant moins de 20 kg afin d'administrer une dose précise car la seringue doseuse de 10 mL ne permet pas de mesurer avec précision des volumes < 1 mL.

Une seringue pour administration orale pleine de 5 mL correspond à 50 mg de brivaracétam. Le volume minimum extractible est de 0,25 mL, ce qui correspond à 2,5 mg de brivaracétam. À partir de la marque de graduation de 0,1 mL, chaque graduation correspond à 0,1 mL, soit 1 mg de brivaracétam. D'autres graduations à 0,25 mL et 0,75 mL sont indiquées, à partir de 0,25 mL et jusqu'à 5 mL.

L'utilisation de la seringue pour administration orale (de 10 mL graduée tous les 0,25 mL) avec un adaptateur, est recommandée pour l'administration chez les patients pesant plus de 20 kg ou prenant une dose entre 50 mg et 100 mg (5 mL à 10 mL) de brivaracétam par prise .

Une seringue pour administration pleine de 10 mL correspond à 100 mg de brivaracétam. Le volume minimum extractible est de 1 mL, ce qui correspond à 10 mg de brivaracétam. À partir de la marque de graduation de 1 mL, chaque graduation correspond à 0,25 mL, soit 2,5 mg de brivaracétam.

Les instructions d'utilisation sont mentionnées dans la notice.

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 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).

Excipients

Teneur en sodium

La solution buvable de brivaracétam contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'elle est essentiellement « sans sodium ».

Intolérance au fructose

La solution buvable contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ne devraient pas prendre ce médicament.

Excipients pouvant entraîner une intolérance

La solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

La solution buvable de brivaracétam contient du propylène glycol (E1520).

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 substances 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.

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 : lanzoprazole, 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 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 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 % ↓ C _{max} 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 supratherapeutique 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 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 hormon binding globulin).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les médecins doivent discuter de planification familiale et de contraception avec les femmes en âge de procréer traitées par brivaracétam (voir section Grossesse).

Si une femme planifie une grossesse, l'utilisation de brivaracétam devra être soigneusement réévaluée.

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'époxy-carbamazépine (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 passage du brivaracétam dans le lait maternel humain n'est pas établi. Les études chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de brivaracétam dans le lait (voir rubrique 5.3). 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'époxy-carbamazépine 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

Dans l'ensemble des études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients épileptiques, 2 388 patients ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 1 740 ont été traités pendant ≥ 6 mois, 1 363 pendant ≥ 12 mois, 923 pendant ≥ 24 mois et 569 pendant ≥ 60 mois (5 ans).

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 de sévérité légère à modérée. Une incidence plus élevée des cas de somnolence et de fatigue (8,2 %) a été rapportée avec l'augmentation de la dose. Les types des effets indésirables rapportés pendant les 7 premiers jours de traitement ont été comparables à ceux observés pendant la période complète de traitement.

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 sensations vertigineuses (0,8 %) et 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 les sujets ≥ 16 ans, 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). 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 dans les études cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité de type I

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
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

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 (9/3022) au cours du développement clinique.

Etudes d'extension en ouvert

Chez les patients suivis dans les 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

Le profil de tolérance du brivaracétam observé chez les enfants est comparable au profil de tolérance 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 (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 %).

Les données de tolérance issues des études en ouvert chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans sont limitées. Les données disponibles sur le neurodéveloppement des enfants âgés de moins de 4 ans sont limitées. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nouveau-nés.

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 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec du 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.

Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de 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 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.

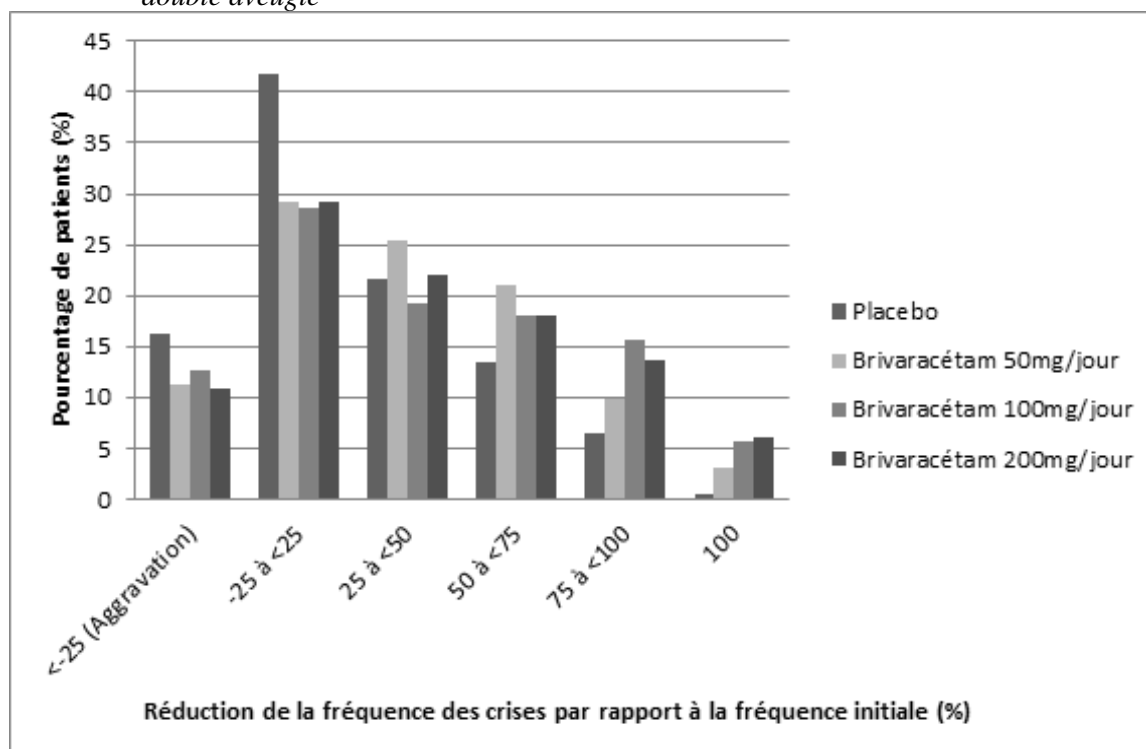
⁽¹⁾ Environ 20 % des patients ont reçu un traitement concomitant par lévétiracétam.

⁽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 pivots en double aveugle



Dans une analyse poolée des trois études 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 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 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.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de 4 ans et plus, les crises partielles ont une expression clinique 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 4 ans, à condition que des ajustements posologiques pédiatriques soient établis et que le profil de tolérance ait été démontré (voir rubriques 5.2 et 4.8). Les doses chez les patients à partir de 4 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 de 4 ans à moins de 16 ans) ayant poursuivi le traitement après avoir terminé l'étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) 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 tolérance et de pharmacocinétique menées en ouvert, en association, 149 enfants présentant des crises partielles ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 116 ont été traités pendant \geq 6 mois, 107 pendant \geq 12 mois, 58 pendant \geq 24 mois, et 28 pendant \geq 36 mois.

L'efficacité et la tolérance du brivaracétam dans la population pédiatrique des moins de 4 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2). Chez ces patients, le brivaracétam a été évalué dans une étude de pharmacocinétique en ouvert de courte durée et dans une étude d'extension en ouvert en cours, menées chez 16 patients âgés de 1 mois à < 4 ans (voir rubrique 5.2).

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.

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 avec 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'amplitude 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.

Élimination

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 ($t_{1/2}$) 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, 2C8, 2C9, 2D6 et 3A4) 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, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, 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 m²) 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 m² 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).

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique ayant une période d'évaluation de 3 semaines et une titration hebdomadaire fixe en 3 paliers, en utilisant la solution orale de brivaracétam, 99 sujets âgés d'1 mois à < 16 ans ont été pris en compte. 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 être éligibles à intégrer une étude de suivi à long terme en continuant à la dernière dose reçue (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques ont été dose-proportionnelles dans toutes les tranches d'âge. Le modèle de pharmacocinétique de population a indiqué qu'avec la dose de 2,0 mg/kg deux fois par jour, la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre est similaire à celle atteinte chez les adultes recevant 100 mg deux fois par jour. La clairance plasmatique estimée a été de 1,61 l/h, 2,18 L/h et 3,19 L/h pour les enfants pesant respectivement 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.

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.

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 carcinogénèse n'ont pas montré de potentiel cancérigène 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

Citrate de sodium
Acide citrique anhydre (pour ajustement du pH)
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Carmellose sodique
Sucralose
Sorbitol liquide (E420)
Glycérol (E422)
Arôme framboise (propylène glycol (E1520) 90 % - 98 %)
Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.
Après première ouverture : 5 mois

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

Flacon en verre ambré de 300 mL (type III) avec bouchon blanc de sécurité enfant (en polypropylène) dans une boîte en carton contenant également une seringue graduée de 5 mL et de 10 mL pour administration orale (polypropylène, polyéthylène) et un adaptateur pour la seringue (polyéthylène).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé, pur ou dilué, 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/1/15/1073/021

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

Date de la première autorisation : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/01/2020

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Briviact 10 mg/mL, solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 10 mg de brivaracétam.

Chaque flacon de 5 mL contient 50 mg de brivaracétam.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque mL de solution injectable/pour perfusion contient 3,8 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion (injection/perfusion).

Solution transparente et incolore.

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 4 ans présentant une épilepsie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Le traitement par brivaracétam peut être initié soit par voie intraveineuse soit par voie orale. Lors du passage de la voie orale à la voie intraveineuse ou inversement, la dose journalière totale et la fréquence d'administration doivent être maintenues. Le brivaracétam solution injectable/pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale est temporairement impossible.

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. Cette dose doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être ajustée entre 50 mg par jour et 200 mg par jour.

Il n'y a pas d'expérience de l'administration intraveineuse de brivaracétam deux fois par jour sur des périodes de plus de 4 jours.

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

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. 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.

Insuffisance hépatique

L'exposition au brivaracétam est augmentée chez les patients adultes présentant une maladie hépatique chronique. Chez les adultes, une dose initiale de 50 mg par jour doit être envisagée. Chez les enfants et les adolescents pesant 50 kg ou plus, une dose initiale de 50 mg/jour est recommandée. Une dose quotidienne maximale de 150 mg administrée en deux prises égales est recommandée quel que soit le stade d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg, une dose initiale de 1 mg/kg/jour est recommandée. La dose maximum ne doit pas dépasser 3 mg/kg/jour. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Comme chez les adultes, le brivaracétam en solution injectable/pour perfusion est une autre voie d'administration possible pour les patients lorsque l'administration par voie orale est momentanément impossible. Il n'y a pas d'expérience de l'administration intraveineuse de brivaracétam deux fois par jour pendant plus de 4 jours.

Le tableau ci-dessous récapitule la posologie recommandée pour les enfants à partir de 4 ans et les adolescents.

	Enfants (≥ 4 ans) et adolescents ≥ 50 kg	Enfants (≥ 4 ans) et adolescents < 50 kg
	Administré en 2 doses égales	Administré en 2 doses égales
Intervalle thérapeutique	50 - 200 mg/jour	1 - 4 mg/kg/jour
Dose initiale recommandée	50 mg/jour (ou 100 mg/jour)*	1 mg/kg/jour (ou 2 mg/kg/jour)*
Dose d'entretien recommandée	100 mg/jour	2 mg/kg/jour

* En fonction de l'évaluation du médecin du besoin de contrôler les crises.

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents 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 doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. La dose d'entretien recommandée

est de 100 mg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée dans l'intervalle thérapeutique efficace de 50 mg/jour à 200 mg/jour.

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à 2 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. 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 dans l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour.

Enfant de moins de 4 ans

La sécurité et l'efficacité du brivaracétam chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies.

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

- Bolus intraveineux : le brivaracétam peut être administré en bolus intraveineux sans dilution.
- Perfusion intraveineuse : le brivaracétam peut être dilué dans un diluant compatible et administré en perfusion intraveineuse de 15 minutes (voir rubrique 6.6). Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

L'injection de brivaracétam en bolus ou en perfusion intraveineuse n'a pas été étudiée dans des conditions aiguës, par exemple l'état de mal épileptique, et n'est donc pas recommandée dans de telles conditions.

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 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).

Excipients

La solution injectable/pour perfusion contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'elle 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 substances 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.

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 : lanzoprazole, 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 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 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 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Carbamazépine - Aucune Epoxy-carbamazépine ↑ (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 ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Phénytoïne	AUC 21 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucune
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 supratherapeutique 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'époxy-carbamazépine, un métabolite actif de la carbamazépine. Dans

les études 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 œstradiol, progestérone, LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculo-stimulante) et SHBG (sex hormon binding globulin).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les médecins doivent discuter de planification familiale et de contraception avec les femmes en âge de procréer traitées par brivaracétam (voir section Grossesse).

Si une femme planifie une grossesse, l'utilisation de brivaracétam devra être soigneusement réévaluée.

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 passage du brivaracétam dans le lait maternel humain n'est pas établi. Les études chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de brivaracétam dans le lait (voir rubrique 5.3). 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

Dans l'ensemble des études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients épileptiques, 2 388 patients ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 1 740 ont été traités pendant ≥ 6 mois, 1 363 pendant ≥ 12 mois, 923 pendant ≥ 24 mois et 569 pendant ≥ 60 mois (5 ans).

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 de sévérité légère à modérée. Une incidence plus élevée des cas de somnolence et de fatigue (8,2 %) a été rapportée avec l'augmentation de la dose. Les types des effets indésirables rapportés pendant les 7 premiers jours de traitement ont été comparables à ceux observés pendant la période complète de traitement.

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 sensations vertigineuses (0,8 %) et 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 les sujets ≥ 16 ans, 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). 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 dans les études cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité de type I
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
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

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).

Généralement, les effets indésirables après administration intraveineuse ont semblé similaires à ceux observés après administration orale. L'administration intraveineuse a été associée à des douleurs au point de perfusion chez 2,8 % des patients.

Des réactions évoquant une hypersensibilité immédiate (type I) ont été rapportées chez un faible nombre de patients traités par brivaracétam (9/3022) au cours du développement clinique.

Etudes d'extension en ouvert

Chez les patients suivis dans les 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

Le profil de tolérance du brivaracétam observé chez les enfants est comparable au profil de tolérance 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 (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. Une réaction indésirable additionnel a été observé chez les enfants : l'hyperactivité psychomotrice (4,7 %).

Les données de tolérance issues des études en ouvert chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans sont limitées. Les données disponibles sur le neurodéveloppement chez les enfants de moins de 4 ans sont limitées. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nouveau-nés.

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 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec du 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.

Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de 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 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.

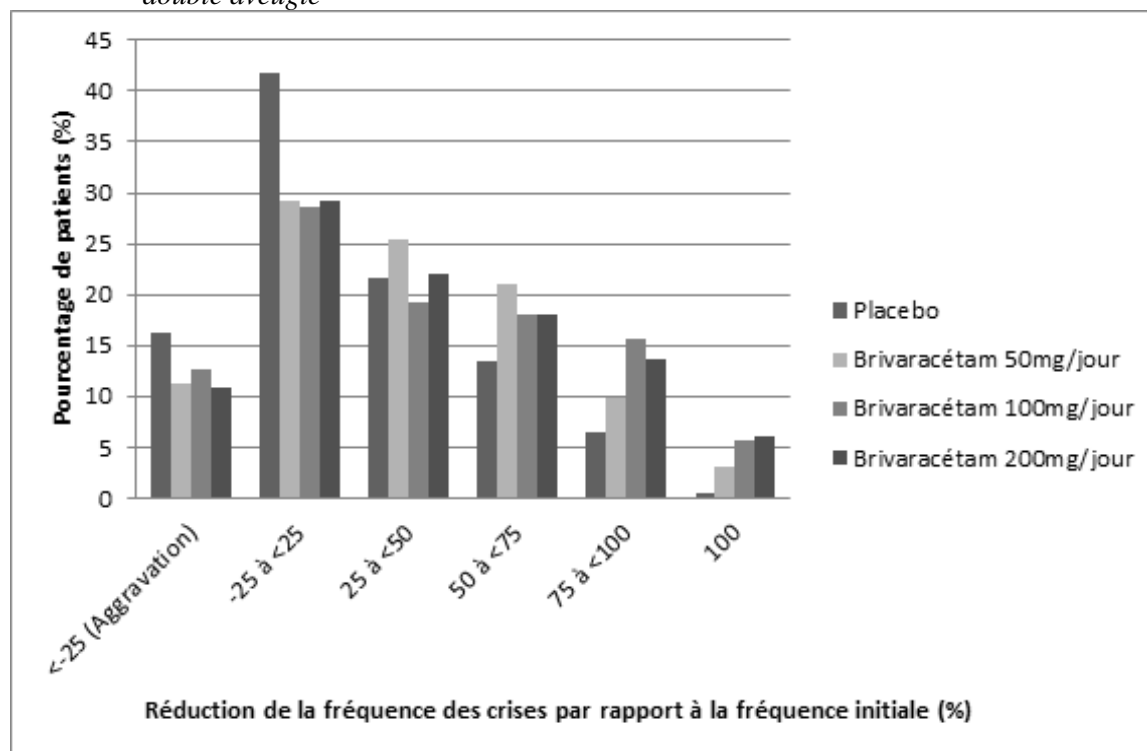
⁽²⁾ Le critère primaire de l'étude N01252 n'a pas atteint la significativité statistique selon la procédure de test séquentiel. La dose de 100 mg/jour a été nominalement significative.

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 pivots en double aveugle



Dans une analyse poolée des trois études 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 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 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.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de 4 ans et plus, les crises partielles ont une expression clinique 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 4 ans, à condition que des ajustements posologiques pédiatriques soient établis et que de profil de tolérance ait été démontré (voir rubriques 5.2 et 4.8). Les doses chez les patients à partir de 4 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 de 4 ans à moins de 16 ans) ayant poursuivi le traitement après avoir terminé l'étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) 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 tolérance et de pharmacocinétique menées en ouvert, en association, 149 enfants présentant des crises partielles ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 116 ont été traités pendant ≥ 6 mois, 107 pendant ≥ 12 mois, 58 pendant ≥ 24 mois, et 28 pendant ≥ 36 mois.

L'efficacité et la tolérance du brivaracétam dans la population pédiatrique des moins de 4 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2). Chez ces patients, le brivaracétam a été évalué dans une étude de pharmacocinétique en ouvert de courte durée et dans une étude d'extension en ouvert en cours, menées chez 16 patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans (voir rubrique 5.2).

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.

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 avec 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 ($\leq 20\%$). 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.

Élimination

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 ($t_{1/2}$) 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, 2C8, 2C9, 2D6 et 3A4) 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, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, 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 m²) 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 m² 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).

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique ayant une période d'évaluation de 3 semaines et une titration hebdomadaire fixe en 3 paliers, en utilisant la solution orale de brivaracétam, 99 sujets âgés d'1 mois à < 16 ans ont été pris en compte. 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 être éligibles à intégrer une étude de suivi à long terme en continuant à la dernière dose reçue (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques ont été dose-proportionnelles dans toutes les tranches d'âge. Le modèle de pharmacocinétique de population a indiqué qu'avec la dose de 2,0 mg/kg deux fois par jour, la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre est similaire à celle atteinte chez les adultes recevant 100 mg deux fois par jour. La clairance plasmatique estimée a été de 1,61 L/h, 2,18 L/h et 3,19 L/h pour les enfants pesant respectivement 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.

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.

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 carcinogénèse n'ont pas montré de potentiel cancérigène 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

Acétate de sodium (trihydraté)
Acide acétique glacial (pour ajustement du pH)
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après dilution, la solution injectable/pour perfusion de brivaracétam s'est avérée physiquement compatible et chimiquement stable lorsqu'elle était mélangée avec les diluants énumérées à la rubrique 6.6 pendant 24 heures et conservée dans des poches en PVC ou en polyoléfine à une température ne dépassant pas 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation du médicament reconstitué relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution injectable/pour perfusion 10 mg/mL est conditionnée en flacons de verre d'une capacité nominale de 6 mL (type I) munis de bouchons en caoutchouc (bromobutyl) siliconé et recouverts d'un opercule de type flip-off en polypropylène/aluminium. Chaque flacon à usage unique contient un volume extractible d'un minimum de 5,0 mL de solution injectable/pour perfusion.

Chaque boîte contient 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est à usage unique, toute solution non utilisée doit être éliminée.

Il ne doit pas être administré si des particules ou une coloration sont observées.

La solution injectable/pour perfusion de brivaracétam est physiquement compatible et chimiquement stable avec les diluants suivants.

Diluants

- Chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution injectable
- Glucose 50 mg/mL (5 %) solution injectable
- Lactate de Ringer, solution injectable.

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/1/15/1073/022

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

Date de la première autorisation : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/01/2020

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