

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **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 notable :

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé

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

Briviact 25 mg, comprimé pelliculé

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

Briviact 50 mg, comprimé pelliculé

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

Briviact 75 mg, comprimé pelliculé

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

Briviact 100 mg, comprimé pelliculé

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé

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

Briviact 25 mg, comprimé pelliculé

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

Briviact 50 mg, comprimé pelliculé

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

Briviact 75 mg, comprimé pelliculé

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

Briviact 100 mg, comprimé pelliculé

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

### **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

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

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

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

\* En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être ajustée dans les limites de cet intervalle thérapeutique efficace.

\*\* En fonction de l'évaluation du médecin concernant la nécessité de contrôler les crises

#### *Adultes*

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

#### *Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus*

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

#### *Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg*

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

#### *Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg*

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

#### *Oubli de doses*

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

### Arrêt du traitement

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

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

### Populations particulières

#### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

#### *Atteinte rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir rubrique 5.2). En raison du manque de données, le brivaracétam n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse.

D'après les données disponibles chez les adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une atteinte rénale. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

#### *Insuffisance hépatique*

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

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

#### *Patients pédiatriques de moins de 2 ans*

L'efficacité du brivaracétam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'a pas encore été établie.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Mode d'administration

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

### 4.3 Contre-indications

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

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Idées et comportement suicidaires

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques, y compris par le brivaracétam, dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo, portant sur des antiépileptiques, a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le brivaracétam.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires. Voir également rubrique 4.8, données pédiatriques.

#### Insuffisance hépatique

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

#### Effets indésirables cutanés sévères

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

#### Excipients

##### *Intolérance au lactose*

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

##### *Teneur en sodium*

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

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

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

#### Interactions pharmacodynamiques

##### *Traitement concomitant par lévétiracétam*

Dans les études cliniques, bien que leur nombre soit limité, il n'a pas été observé de bénéfice du brivaracétam par rapport au placebo chez les patients recevant un traitement concomitant par

lévétiracétam. Il n'a pas été observé de signaux de sécurité ou de problèmes de tolérance supplémentaires (voir rubrique 5.1).

#### *Interactions avec l'alcool*

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

#### Interactions pharmacocinétiques

##### *Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du brivaracétam*

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

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

##### *Rifampicine*

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

##### *Antiépileptiques inducteurs enzymatiques puissants*

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

##### *Autres inducteurs enzymatiques*

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

##### *Effets du brivaracétam sur d'autres médicaments*

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

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

brivaracétam à la dose de 200 mg/jour pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par l'OAT3.

### Médicaments antiépileptiques

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

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 <sub>max</sub> 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 <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Prégabaline	Pas de données disponibles	Aucune
Topiramate	Aucune	Aucune
Acide valproïque	Aucune	Aucune
Zonisamide	Pas de données disponibles	Aucune

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

### Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de brivaracétam (100 mg/jour) avec un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol (0,03 mg) et du lévonorgestrel (0,15 mg) n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de ces médicaments. Après administration concomitante de brivaracétam à la dose de 400 mg/jour (deux fois la dose quotidienne maximale recommandée) et d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol (0,03 mg) et du lévonorgestrel (0,15 mg), il a été observé une



diminution de 27 % et 23 % respectivement des aires sous la courbe (AUC) de l'œstrogène et du progestatif, sans effet sur l'inhibition de l'ovulation. En général, il n'a pas été observé de modification des courbes concentrations *versus* temps des marqueurs endogènes estradiol, progestérone, LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculo-stimulante) et SHBG (sex hormone binding globulin).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

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

Si une femme décide de débiter une grossesse, il convient de réévaluer avec précaution l'utilisation du brivaracétam.

##### Grossesse

###### *Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général*

Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été observé que la prévalence de malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées est deux à trois fois supérieure au taux dans la population générale (d'environ 3 %). Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été observée en cas de polythérapie ; cependant, il n'a pas été déterminé quel était le rôle respectif du traitement et/ou de la maladie sous-jacente.

L'arrêt des traitements antiépileptiques pourrait conduire à une exacerbation de la maladie qui pourrait être délétère pour la mère et pour le fœtus.

###### *Risque lié au brivaracétam*

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

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

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

##### Allaitement

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

##### Fertilité

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

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

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

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

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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

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

### Liste tabulée des effets indésirables

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

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables rapportés
Infections et infestations	Fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité de type I
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, anxiété, insomnie, irritabilité
	Peu fréquent	Idées suicidaires, trouble psychotique, agressivité, agitation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence
	Fréquent	Convulsion, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Fatigue

<sup>(1)</sup> Effets indésirables rapportés dans le contexte de post-commercialisation.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

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

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

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

### Population pédiatrique

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

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

### Sujets âgés

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec le brivaracétam chez l'homme est limitée. Somnolence et sensations vertigineuses ont été rapportées chez un volontaire sain ayant reçu une dose unique de 1 400 mg de brivaracétam.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés après un surdosage avec le brivaracétam : nausées, vertiges, troubles de l'équilibre, anxiété, fatigue, irritabilité, agressivité, insomnie, dépression et idées suicidaires. En général, les effets indésirables associés à un surdosage avec le brivaracétam étaient cohérents avec les effets indésirables connus du brivaracétam.

### Conduite à tenir

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

### Mécanisme d'action

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

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du brivaracétam en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles a été établie dans trois études cliniques multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, à dose fixe, menées chez des patients à partir de 16 ans. Dans ces études, la dose quotidienne de brivaracétam était de 5 à 200 mg par jour. Toutes les études comportaient une période d'observation de 8 semaines suivie d'une période de traitement de 12 semaines sans augmentation de dose. Au total, 1 558 patients ont reçu le médicament expérimental, dont 1 099 ont reçu du brivaracétam. Selon les critères d'inclusion de l'étude, les patients devaient présenter des crises partielles non contrôlées malgré un traitement par un ou deux antiépileptiques concomitants. Les patients devaient présenter au moins 8 crises partielles pendant la période d'observation. Dans les études de phase III, les critères d'évaluation principaux ont été le pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles par rapport au placebo et le taux de répondeurs à 50 %, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50 % par rapport à la fréquence initiale.

Les antiépileptiques les plus fréquemment utilisés au moment de l'inclusion dans les études ont été : carbamazépine (40,6 %), lamotrigine (25,2 %), valproate (20,5 %), oxcarbazépine (16,0 %), topiramate (13,5 %), phénytoïne (10,2 %) et lévétiracétam (9,8 %). La fréquence initiale médiane des crises dans les trois études était de 9 crises par période de 28 jours. La durée moyenne de l'épilepsie était d'environ 23 ans.

Le tableau 2 présente une synthèse des résultats d'efficacité. Le brivaracétam aux doses de 50 mg par jour à 200 mg par jour a été efficace en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles chez les patients âgés de 16 ans et plus.

Tableau 2 : Principaux résultats d'efficacité sur la fréquence des crises partielles, par période de 28 jours

Étude	Placebo	Brivaracétam		
		* Statistiquement significatif (valeur p)		
		50 mg/jour	100 mg/jour	200 mg/jour
<b>Étude N01253<sup>(1)</sup></b>				
	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)	~	~
<b>Étude N01252<sup>(1)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Taux de répondeurs à 50 %	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Pourcentage de réduction par rapport au placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Étude N01358</b>				
	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.

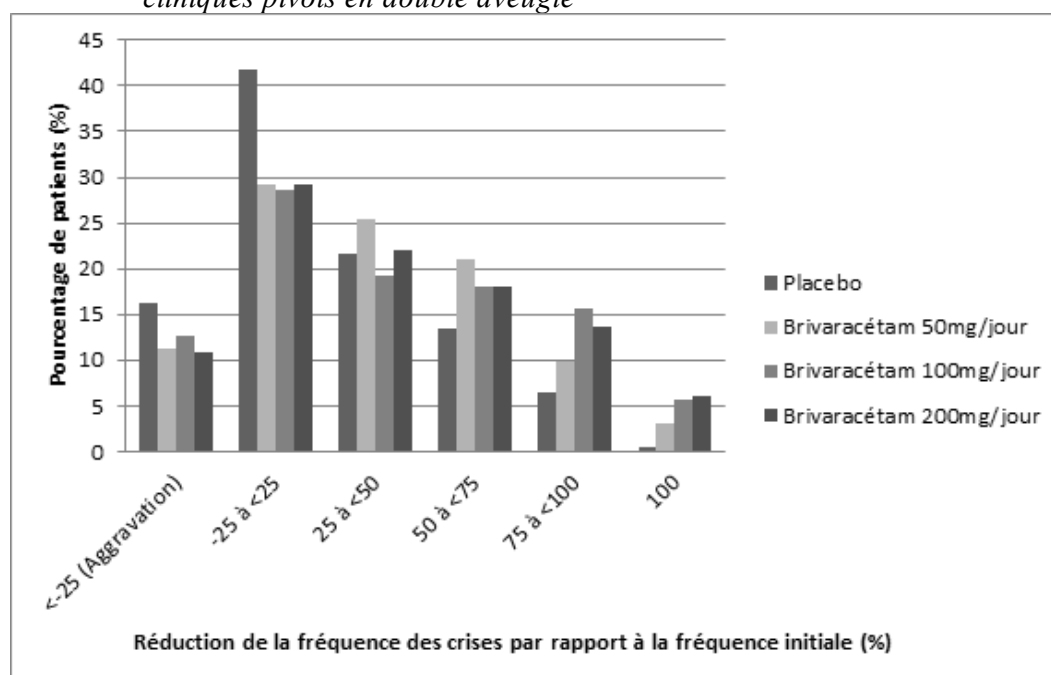
<sup>(1)</sup> Environ 20 % des patients ont reçu un traitement concomitant par lévétiracétam.

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

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

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

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



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

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

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

#### Traitement par lévétiracétam

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

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

### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

### *Etudes d'extension en ouvert*

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

Chez les patients suivis au cours des études d'extension en ouvert, sur une durée allant jusqu'à 8 ans, le profil de sécurité a été comparable à celui observé dans les études contrôlées *versus* placebo à court terme.

### Population pédiatrique

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

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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

## Absorption

Après administration orale, le brivaracétam est rapidement et complètement absorbé, sa biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Pour les comprimés pris en dehors des repas, le  $T_{max}$  médian est de 1 heure (intervalle du  $T_{max}$  est 0,25 à 3 heures).

L'administration pendant un repas riche en graisses a ralenti la vitesse d'absorption du brivaracétam ( $T_{max}$  médian : 3 heures) et diminué sa concentration plasmatique maximale (de 37 %), tandis que l'ampleur de l'absorption n'était pas modifiée.

## Distribution

La liaison du brivaracétam aux protéines plasmatiques est faible ( $\leq 20$  %). 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4) ne devrait avoir d'effet significatif sur la distribution, le métabolisme et l'élimination du brivaracétam.

*In vitro*, brivaracétam n'est pas inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, ni des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1,



OATP1B3, OAT1 et OCT1 à des concentrations cliniquement pertinentes. *In vitro*, brivaracétam n'est pas inducteur du CYP1A2.

### Pharmacocinétique dans les populations particulières

#### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

#### *Atteinte rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Poids*

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

#### *Sexe*

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

#### *Race*

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

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

### Population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée, chez 99 sujets dont l'âge était compris entre 1 mois et < 16 ans, pendant 3 semaines, sur la base d'une titration hebdomadaire fixe de la solution orale de brivaracétam en 3 paliers. Le brivaracétam a été administré à des doses croissantes hebdomadaires d'environ 1 mg/kg/jour, 2 mg/kg/jour et 4 mg/kg/jour. Toutes les doses ont été ajustées en fonction du poids et n'ont pas dépassé un maximum de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour. À la fin de la période d'évaluation, les sujets pouvaient intégrer une étude de suivi à long terme en continuant à la

dernière dose reçue (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques ont été proportionnelles à la dose dans toutes les tranches d'âge. Le modèle de pharmacocinétique de population a été effectué sur des données de concentration plasmatique éparées recueillies au cours de l'étude PK de 3 semaines, et lors de l'étude de suivi à long terme en cours. 232 patients pédiatriques atteints d'épilepsie, âgés de 2 mois à 17 ans, ont été inclus dans l'analyse. Celle-ci indiquait que des doses de 5,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 10 et 20 kg) et 4,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 20 et 50 kg) présentaient la même concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre que celle atteinte chez les adultes recevant 200 mg par jour. La clairance plasmatique estimée a été de 0,96 L/h, 1,61 L/h, 2,18 L/h et 3,19 L/h pour les enfants pesant respectivement 10 kg, 20 kg, 30 kg et 50 kg. En comparaison, la clairance plasmatique a été estimée à 3,58 L/h chez les patients adultes (pesant 70 kg). Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique chez les nouveau-nés.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Les études de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes ou clastogènes. Les études de carcinogenèse n'ont pas montré de potentiel 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

#### Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Betadex  
Lactose anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

##### *Briviact 10 mg, comprimé pelliculé*

Poly(alcool vinylique)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc

##### *Briviact 25 mg, comprimé pelliculé*

Poly(alcool vinylique)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

##### *Briviact 50 mg, comprimé pelliculé*

Poly(alcool vinylique)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

##### *Briviact 75 mg, comprimé pelliculé*

Poly(alcool vinylique)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

##### *Briviact 100 mg, comprimé pelliculé*

Poly(alcool vinylique)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Briviact 10 mg, comprimé pelliculé

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

#### Briviact 25 mg, comprimé pelliculé

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

#### Briviact 50 mg, comprimé pelliculé

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

#### Briviact 75 mg, comprimé pelliculé :

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

#### Briviact 100 mg, comprimé pelliculé 100 mg :

- Boîtes de 14 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium
- Boîtes de 14 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées 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  
Date du dernier renouvellement : 9 octobre 2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **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 168 mg de sorbitol (E420), 1 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) 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 2 ans présentant une épilepsie.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

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

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

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

\* En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être ajustée dans les limites de cet intervalle thérapeutique efficace .

\*\* En fonction de l'évaluation du médecin concernant la nécessité de contrôler les crises.

#### *Adultes*

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

#### *Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus*

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

#### *Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg*

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

#### *Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg*

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

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

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

Briviact solution orale est administré avec :

- Une seringue de 5 mL (marques de graduation bleues) avec des traits de graduation de 0,1 mL (chaque trait de graduation de 0,1 mL correspond à 1 mg de brivaracétam). Des graduations supplémentaires à 0,25 mL et 0,75 mL commençant à 0,25 mL jusqu'à 5 mL sont présentes.

- Une seringue de 10 mL (marques de graduation noires) avec des traits de graduation de 0,25 mL (chaque trait de graduation de 0,25 mL correspond à 2,5 mg de brivaracétam).

Le médecin doit informer le patient de la seringue appropriée devant être utilisée.

Si la dose calculée par prise est de 5 mg (0,5 mL) ou plus et jusqu'à 50 mg (5 mL), la seringue pour administration orale de 5 mL doit être utilisée.

Si la dose calculée par prise est supérieure à 50 mg (5 mL), la seringue pour administration orale plus grande de 10 mL doit être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie au trait de graduation le plus proche. Si la dose calculée est équidistante entre deux traits de graduation, le trait de graduation le plus grand doit être utilisé.

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.

Il convient de noter que le dosage est limité aux graduations disponibles sur les seringues. Ainsi, pour un patient qui a besoin d'une dose de 2,15 mL, le volume appliqué doit être arrondi à 2,2 mL car la seringue de 5 mL ne peut délivrer que 2,1 mL ou 2,2 mL. De même un volume de 1,13 mL devrait être arrondi à un volume administré de 1,1 mL.

<b>Volumes de solution orale à administrer par prise pour des adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes</b>				
<b>Dose prescrite</b>	<i>Pour une dose de 50 mg/jour  25 mg/prise</i>	<i>Pour une dose de 100 mg/jour  50 mg/prise</i>	<i>Pour une dose de 150 mg/jour  75 mg/prise</i>	<i>Pour une dose de 200 mg/jour  100 mg/prise</i>
<b>Seringue recommandée</b>	<b>5 mL</b>		<b>10 mL</b>	
<b>Poids</b>	<b>Volume administré</b>		<b>Volume administré</b>	
50 kg ou plus	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)

<b>Volumes de solution orale à administrer par prise pour des adolescents et enfants pesant entre 20 kg et moins de 50 kg</b>				
<b>Dose prescrite</b>	<i>Pour une dose de 1 mg/kg/jour  0,05 mL/kg/prise (ce qui correspond à 0,5 mg/kg/prise)</i>	<i>Pour une dose de 2 mg/kg/jour  0,1 mL/kg/prise (ce qui correspond à 1 mg/kg/prise)</i>	<i>Pour une dose de 3 mg/kg/jour  0,15 mL/kg/prise (ce qui correspond à 1,5 mg/kg/prise)</i>	<i>Pour une dose de 4 mg/kg/jour  0,2 mL/kg/prise (ce qui correspond à 2 mg/kg/prise)</i>
<b>Seringue recommandée</b>	<b>5 mL</b>		<b>5 mL ou 10 mL*</b>	
<b>Poids</b>	<b>Volume administré</b>		<b>Volume administré</b>	
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 (45mg)	6,75 mL (67,5 mg)	9 mL (90 mg)
* Pour un volume supérieur à 5 mL et jusqu'à 10 mL, le patient doit être informé d'utiliser la seringue pour administration orale de 10 mL				

Volumes de solution orale à administrer par prise pour des enfants pesant entre 10 kg et moins de 20 kg					
Dose prescrite	Pour une dose de 1 mg/kg/jour <b>0,05 mL/kg/prise</b> (ce qui correspond à 0,5 mg/kg/prise)	Pour une dose de 2,5 mg/kg/jour <b>0,125 mL/kg/prise</b> (ce qui correspond à 1,25 mg/kg/prise)	Pour une dose de 3 mg/kg/jour <b>0,15 mL/kg/prise</b> (ce qui correspond à 1,5 mg/kg/prise)	Pour une dose de 4 mg/kg/jour <b>0,2 mL/kg/prise</b> (ce qui correspond à 2 mg/kg/prise)	Pour une dose de 5 mg/kg/jour <b>0,25 mL/kg/prise</b> (ce qui correspond à 2,5 mg/kg/prise)
Seringue recommandée : 5 mL					
Poids	Volume administré				
10 kg	0,5 mL (5 mg)	1,25 mL (12,5 mg)	1,5 mL (15 mg)	2 mL (20 mg)	2,5 mL (25 mg)
12 kg	0,6 mL (6 mg)	1,5 mL (15 mg)	1,8 mL (18 mg)	2,4 mL (24 mg)	3,0 mL (30 mg)
14 kg	0,7 mL (7 mg)	1,75 mL (17,5 mg)	2,1 mL (21 mg)	2,8 mL (28 mg)	3,5 mL (35 mg)
15 kg	0,75 mL (7,5 mg)	1,9 mL (19,0 mg)	2,25 mL (22,5 mg)	3 mL (30 mg)	3,75 mL (37,5 mg)

#### *Oubli de doses*

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

#### *Arrêt du traitement*

Pour les patients âgés de 16 ans et plus, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer progressivement la dose par paliers de 50 mg par jour chaque semaine. Pour les patients de moins de 16 ans, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer la dose de moitié au maximum chaque semaine, jusqu'à ce que la dose de 1 mg/kg/jour (pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg) ou 50 mg/jour (pour les patients dont le poids corporel est de 50 kg ou plus) soit atteinte. Après une semaine de traitement à la dose de 50 mg par jour, une dernière semaine de traitement à la dose de 20 mg par jour est recommandée.

#### *Populations particulières*

##### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

### *Atteinte rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir rubrique 5.2). En raison du manque de données, le brivaracétam n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse.

D'après les données disponibles chez les adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une atteinte rénale. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

### *Insuffisance hépatique*

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

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

### *Patients pédiatriques de moins de 2 ans*

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

### Mode d'administration

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.

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

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 cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo, portant sur des antiépileptiques, a

également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le brivaracétam.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires. Voir également rubrique 4.8, données pédiatriques.

#### Insuffisance hépatique

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

#### Effets indésirables cutanés sévères

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

#### Excipients

##### *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*

Ce médicament contient 168 mg de sorbitol (E420) par mL. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent 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 médicaments sur la pharmacocinétique du brivaracétam*

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

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

### *Rifampicine*

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

### *Antiépileptiques inducteurs enzymatiques puissants*

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

### *Autres inducteurs enzymatiques*

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

### *Effets du brivaracétam sur d'autres médicaments*

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

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

## Médicaments antiépileptiques

Les interactions potentielles entre le brivaracétam (50 mg/jour à 200 mg/jour) et d'autres antiépileptiques ont été étudiées dans une analyse poolée des concentrations plasmatiques des médicaments observées dans toutes les études cliniques de phases II et III, par une analyse pharmacocinétique de population des études contrôlées *versus* placebo, et dans des études spécifiques d'interactions médicamenteuses (pour les antiépileptiques suivants : carbamazépine, lamotrigine,

phénytoïne et topiramate). L'effet des interactions sur la concentration plasmatique est présenté dans le tableau 1 (augmentation indiquée par « ↑ » et diminution par « ↓ », l'aire sous la courbe en fonction du temps par « AUC » et la concentration maximale observée par « C<sub>max</sub> »).

*Tableau 1 : Interactions entre le brivaracétam et d'autres médicaments antiépileptiques (MAE)*

<b>MAE coadministré</b>	<b>Influence du MAE sur la concentration plasmatique du brivaracétam</b>	<b>Influence du brivaracétam sur la concentration plasmatique du MAE</b>
Carbamazépine	AUC 29 % ↓ C <sub>max</sub> 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 <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑
Prégabaline	Pas de données disponibles	Aucune
Topiramate	Aucune	Aucune
Acide valproïque	Aucune	Aucune
Zonisamide	Pas de données disponibles	Aucune

<sup>a</sup> 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 cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques d'époxy-carbamazépine 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'époxy-carbamazépine.

### Contraceptifs oraux

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

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer

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

Si une femme décide de débiter une grossesse, il convient de réévaluer avec précaution l'utilisation du brivaracétam.

### Grossesse

#### *Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général*

Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été observé que la prévalence de malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées est deux à trois fois supérieure au taux dans la population générale (d'environ 3 %). Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été observée en cas de polythérapie ; cependant, il n'a pas été déterminé quel était le rôle respectif du traitement et/ou de la maladie sous-jacente.

L'arrêt des traitements antiépileptiques pourrait conduire à une exacerbation de la maladie qui pourrait être délétère pour la mère et pour le fœtus.

#### *Risque lié au brivaracétam*

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

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

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

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

En raison des différences possibles de sensibilité individuelle, certains patients pourraient présenter une somnolence, des sensations vertigineuses et d'autres symptômes neurologiques centraux. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines potentiellement

dangereuses avant d'être familiarisés avec les effets du brivaracétam sur leur capacité à effectuer ce type d'activités.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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

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

### Liste tabulée des effets indésirables

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

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

<sup>(1)</sup> Effets indésirables rapportés dans le contexte de post-commercialisation.

## Description d'effets indésirables sélectionnés

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

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

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

## Population pédiatrique

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

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

## Sujets âgés

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

## Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec le brivaracétam chez l'homme est limitée. Somnolence et sensations vertigineuses ont été rapportées chez un volontaire sain ayant reçu une dose unique de 1 400 mg de brivaracétam.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés après un surdosage avec le brivaracétam : nausées, vertiges, troubles de l'équilibre, anxiété, fatigue, irritabilité, agressivité,



insomnie, dépression et idées suicidaires. En général, les effets indésirables associés à un surdosage avec le brivaracétam étaient cohérents avec les effets indésirables connus du brivaracétam.

### Conduite à tenir

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

### Mécanisme d'action

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

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du brivaracétam en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles a été établie dans trois études multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, à dose fixe, menées chez des patients à partir de 16 ans. Dans ces études cliniques, 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 <sup>(1)</sup>				
	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 <sup>(1)</sup>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Taux de répondeurs à 50 %	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Pourcentage de réduction par rapport au placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (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.

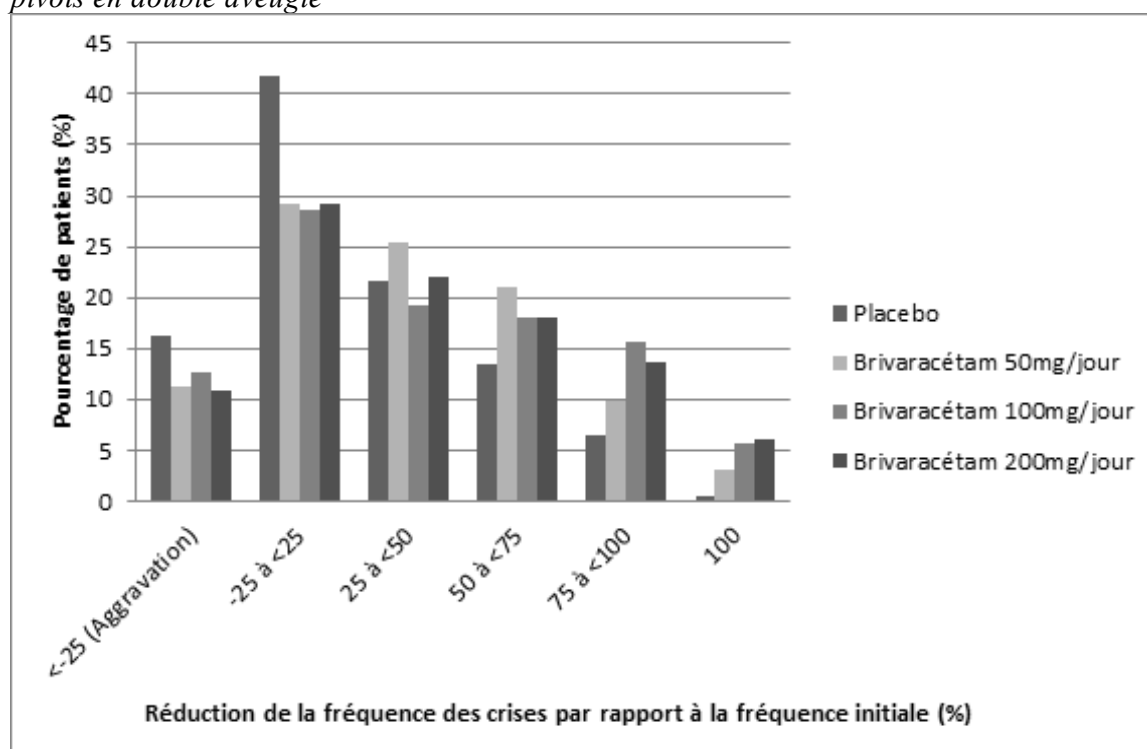
<sup>(1)</sup> Environ 20 % des patients ont reçu un traitement concomitant par lévétiracétam.

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

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

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

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



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

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

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

#### Traitement par lévétiracétam

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

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

### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

### *Etudes d'extension en ouvert*

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

Chez les patients suivis au cours des études d'extension en ouvert, sur une durée allant jusqu'à 8 ans, le profil de sécurité a été comparable à celui observé dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo à court terme.

### Population pédiatrique

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

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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'aire sous la courbe (AUC) du brivaracétam comprimés pelliculés, solution buvable et solution pour injection intraveineuse est identique, tandis que la concentration plasmatique maximale est légèrement plus élevée après une administration intraveineuse. Le brivaracétam présente une pharmacocinétique linéaire et indépendante du temps avec une faible variabilité intra et inter-individuelle, une absorption

complète, une liaison aux protéines très faible, une élimination par voie rénale après un important métabolisme, et des métabolites pharmacologiquement inactifs.

### Absorption

Après administration orale, le brivaracétam est rapidement et complètement absorbé, sa biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Pour les comprimés pris en dehors des repas, le  $T_{max}$  médian est de 1 heure (intervalle du  $T_{max}$  est 0,25 à 3 heures).

L'administration pendant un repas riche en graisses a ralenti la vitesse d'absorption du brivaracétam ( $T_{max}$  médian : 3 heures) et diminué sa concentration plasmatique maximale (de 37 %), tandis que l'ampleur de l'absorption n'était pas modifiée.

### Distribution

La liaison du brivaracétam aux protéines plasmatiques est faible ( $\leq 20$  %). 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4) ne devrait avoir d'effet significatif sur la distribution, le métabolisme et l'élimination du brivaracétam.

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

### Pharmacocinétique dans les populations particulières

#### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

#### *Atteinte rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Poids*

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

#### *Sexe*

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

#### *Race*

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

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

### Population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée, chez 99 sujets dont l'âge était compris entre 1 mois et < 16 ans, pendant 3 semaines, sur la base d'une titration hebdomadaire fixe de la solution orale de brivaracétam en 3 paliers. Le brivaracétam a été administré à des doses croissantes hebdomadaires d'environ 1 mg/kg/jour, 2 mg/kg/jour et 4 mg/kg/jour. Toutes les doses ont été ajustées en fonction du poids et n'ont pas dépassé un maximum de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour. À la fin de la

période d'évaluation, les sujets pouvaient intégrer une étude de suivi à long terme en continuant à la dernière dose reçue (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques ont été proportionnelles à la dose dans toutes les tranches d'âge. Le modèle de pharmacocinétique de population a été effectué sur des données de concentration plasmatique éparpillées recueillies au cours de l'étude PK de 3 semaines, et lors de l'étude de suivi à long terme en cours. 232 patients pédiatriques atteints d'épilepsie, âgés de 2 mois à 17 ans, ont été inclus dans l'analyse. Celle-ci indiquait que des doses de 5,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 10 et 20 kg) et 4,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 20 et 50 kg) présentaient la même concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre que celle atteinte chez les adultes recevant 200 mg par jour. La clairance plasmatique estimée a été de 0,96 L/h, 1,61 L/h, 2,18 L/h et 3,19 L/h pour les enfants pesant respectivement 10 kg, 20 kg, 30 kg et 50 kg. En comparaison, la clairance plasmatique a été estimée à 3,58 L/h chez les patients adultes (pesant 70 kg). Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique chez les nouveau-nés.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

#### Etudes de toxicité juvénile chez l'animal

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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 : 8 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 (marques de graduation bleues) et de 10 mL (marques de graduation noires) 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

Date du dernier renouvellement : 9 octobre 2020

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **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 2 ans présentant une épilepsie.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Le brivaracétam solution injectable/pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale est temporairement impossible.

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

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

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

\* En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être ajustée dans les limites de cet intervalle thérapeutique efficace.

\*\* En fonction de l'évaluation du médecin concernant la nécessité de contrôler les crises

#### *Adultes*

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.

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

#### *Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus*

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

#### *Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg*

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

#### *Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg*

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

### *Oubli de doses*

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

### *Arrêt du traitement*

Pour les patients âgés de 16 ans et plus, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer progressivement la dose par paliers de 50 mg par jour chaque semaine. Pour les patients de moins de 16 ans, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer la dose de moitié au maximum chaque semaine, jusqu'à ce que la dose de 1 mg/kg/jour (pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg) ou 50 mg/jour (pour les patients dont le poids corporel est de 50 kg ou plus) soit atteinte. Après une semaine de traitement à la dose de 50 mg par jour, une dernière semaine de traitement à la dose de 20 mg par jour est recommandée.

### *Populations particulières*

#### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

#### *Atteinte rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir rubrique 5.2). En raison du manque de données, le brivaracétam n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse.

D'après les données disponibles chez les adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une atteinte rénale. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

#### *Insuffisance hépatique*

L'exposition au brivaracétam est augmentée chez les adultes présentant une maladie hépatique chronique.

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

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

#### *Patients pédiatriques de moins de 2 ans*

L'efficacité du brivaracétam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'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**

### Idees et comportement suicidaires

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques, y compris par le brivaracétam, dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo, portant sur des antiépileptiques, a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le brivaracétam.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires. Voir également rubrique 4.8, données pédiatriques.

### Insuffisance hépatique

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

### Effets indésirables cutanés sévères

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

### Excipients

Ce médicament contient 19,1 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

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

### Interactions pharmacodynamiques

### *Traitement concomitant par lévétiracétam*

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

### *Interactions avec l'alcool*

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

### Interactions pharmacocinétiques

#### *Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du brivaracétam*

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

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

#### *Rifampicine*

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

#### *Antiépileptiques inducteurs enzymatiques puissants*

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

#### *Autres inducteurs enzymatiques*

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

#### *Effets du brivaracétam sur d'autres médicaments*

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

Des études *in vitro* ont montré que le brivaracétam n'est pas inhibiteur des isoenzymes du CYP450, ou est faiblement inhibiteur, sauf pour le CYP2C19. Le brivaracétam pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP2C19 (ex : lansoprazole, oméprazole, diazépam). D'après les études *in vitro*, le brivaracétam n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A1/2 mais a eu un effet inducteur faible du CYP3A4 et CYP2B6. Aucune induction du CYP3A4 n'a été retrouvée *in vivo* (voir midazolam ci-dessus). L'induction du CYP2B6 n'a pas été étudiée *in vivo* et le brivaracétam pourrait diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP2B6 (ex : éfavirenz). Les études d'interactions *in vitro* 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 cliniques de phases II et III, par une analyse pharmacocinétique de population des études contrôlées *versus* placebo, et dans des études spécifiques d'interactions médicamenteuses (pour les antiépileptiques suivants : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et topiramate). L'effet des interactions sur la concentration plasmatique est présenté dans le tableau 1 (augmentation indiquée par « ↑ » et diminution par « ↓ », l'aire sous la courbe en fonction du temps par « AUC » et la concentration maximale observée par «  $C_{max}$  »).

Tableau 1 : Interactions entre le brivaracétam et d'autres médicaments antiépileptiques (MAE)

MAE coadministré	Influence du MAE sur la concentration plasmatique du brivaracétam	Influence du brivaracétam sur la concentration plasmatique du MAE
Carbamazépine	AUC 29 % ↓ $C_{max}$ 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 <sup>a</sup> AUC 20 % ↑ <sup>a</sup> $C_{max}$ 20 % ↑
Prégabaline	Pas de données disponibles	Aucune
Topiramate	Aucune	Aucune
Acide valproïque	Aucune	Aucune
Zonisamide	Pas de données disponibles	Aucune

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

### Contraceptifs oraux

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

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

Si une femme décide de débiter une grossesse, il convient de réévaluer avec précaution l'utilisation du brivaracétam.

##### Grossesse

###### *Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général*

Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été observé que la prévalence de malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées est deux à trois fois supérieure au taux dans la population générale (d'environ 3 %). Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été observée en cas de polythérapie ; cependant, il n'a pas été déterminé quel était le rôle respectif du traitement et/ou de la maladie sous-jacente.

L'arrêt des traitements antiépileptiques pourrait conduire à une exacerbation de la maladie qui pourrait être délétère pour la mère et pour le fœtus.

###### *Risque lié au brivaracétam*

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

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

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

##### Allaitement

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



## Fertilité

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

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

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

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

#### Liste tabulée des effets indésirables

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

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables rapportés</b>
<b>Infections et infestations</b>	Fréquent	Grippe
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Peu fréquent	Neutropénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Peu fréquent	Hypersensibilité de type I
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Fréquent	Diminution de l'appétit
<b>Affections psychiatriques</b>	Fréquent	Dépression, anxiété, insomnie, irritabilité
	Peu fréquent	Idées suicidaires, trouble psychotique, agressivité, agitation
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence
	Fréquent	Convulsion, vertiges

<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Fatigue

<sup>(1)</sup> Effets indésirables rapportés dans le contexte de post-commercialisation.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

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

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

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

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.

### Population pédiatrique

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

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

### Sujets âgés

Sur les 130 sujets âgés inclus dans le programme de développement de phases II/III du brivaracétam (44 patients atteints d'épilepsie), 100 étaient âgés de 65 à 74 ans et 30 étaient âgés de 75 à 84 ans. Le

profil de sécurité chez les patients âgés semble être comparable à celui observé chez les patients adultes plus jeunes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec le brivaracétam chez l'homme est limitée. Somnolence et sensations vertigineuses ont été rapportées chez un volontaire sain ayant reçu une dose unique de 1 400 mg de brivaracétam.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés après un surdosage avec le brivaracétam : nausées, vertiges, troubles de l'équilibre, anxiété, fatigue, irritabilité, agressivité, insomnie, dépression et idées suicidaires. En général, les effets indésirables associés à un surdosage avec le brivaracétam étaient cohérents avec les effets indésirables connus du brivaracétam.

#### Conduite à tenir

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du brivaracétam en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles a été établie dans trois études cliniques multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, à dose fixe, menées chez des patients à partir de 16 ans. Dans ces études, la dose quotidienne de brivaracétam était de 5 à 200 mg par jour. Toutes les études comportaient une période d'observation de 8 semaines suivie d'une période de traitement de 12 semaines sans augmentation de dose. Au total, 1 558 patients ont reçu le médicament expérimental, dont 1 099 ont reçu du brivaracétam. Selon les critères d'inclusion de l'étude, les patients devaient présenter des crises partielles non contrôlées malgré un traitement par un ou deux antiépileptiques concomitants. Les patients devaient présenter au moins 8 crises partielles pendant la période d'observation. Dans les études de phase III, les critères d'évaluation principaux ont été le pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles par rapport au placebo et le taux de répondeurs à 50 %, défini par le

pourcentage de patients ayant une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50 % par rapport à la fréquence initiale.

Les antiépileptiques les plus fréquemment utilisés au moment de l'inclusion dans les études ont été : carbamazépine (40,6 %), lamotrigine (25,2 %), valproate (20,5 %), oxcarbazépine (16,0 %), topiramate (13,5 %), phénytoïne (10,2 %) et lévétiracétam (9,8 %). La fréquence initiale médiane des crises dans les trois études était de 9 crises par période de 28 jours. La durée moyenne de l'épilepsie était d'environ 23 ans.

Le tableau 2 présente une synthèse des résultats d'efficacité. Le brivaracétam aux doses de 50 mg par jour à 200 mg par jour a été efficace en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles chez les patients âgés de 16 ans et plus.

*Tableau 2 : Principaux résultats d'efficacité sur la fréquence des crises partielles, par période de 28 jours*

Étude	Placebo	Brivaracétam		
		* Statistiquement significatif (valeur p)		
		50 mg/jour	100 mg/jour	200 mg/jour
Étude N01253 <sup>(1)</sup>				
	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 <sup>(1)</sup>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Taux de répondeurs à 50 %	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Pourcentage de réduction par rapport au placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (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.

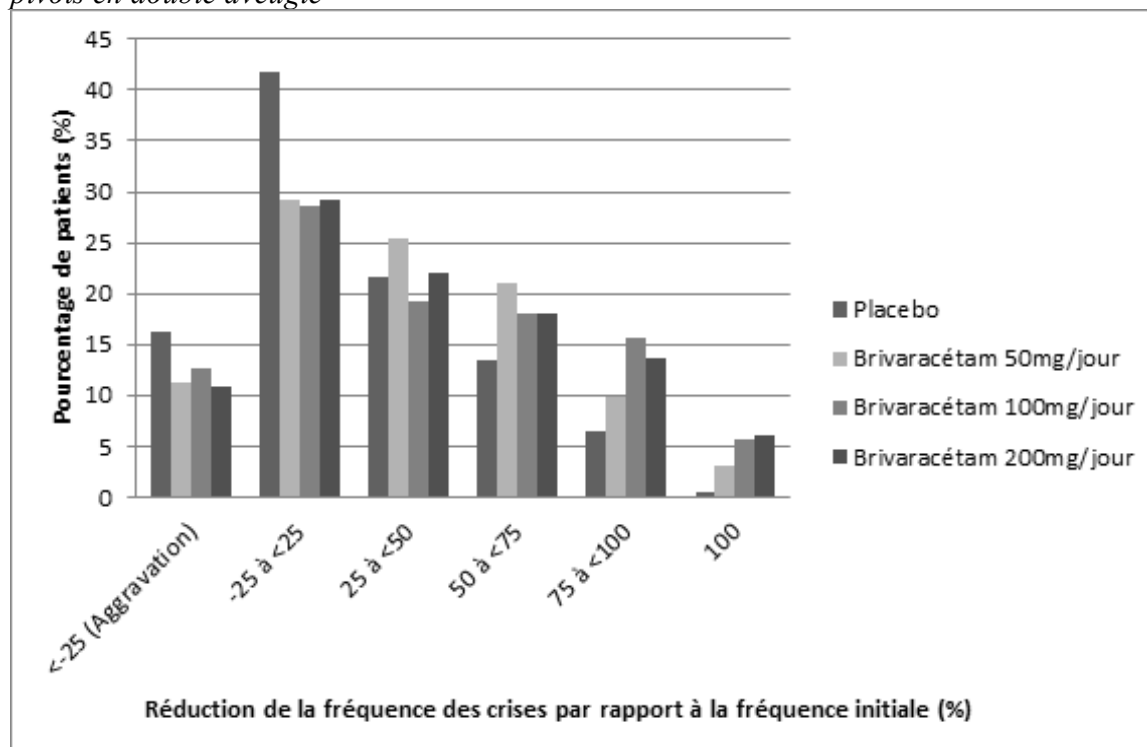
<sup>(1)</sup> Environ 20 % des patients ont reçu un traitement concomitant par lévétiracétam.

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

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

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

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



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

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

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

#### Traitement par lévétiracétam

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

Dans une troisième étude, une analyse prédéfinie a démontré l'efficacité des doses de 100 mg/jour et 200 mg/jour par rapport au placebo chez les patients ayant été exposés antérieurement au lévétiracétam. La plus faible efficacité observée chez ces patients par rapport aux patients naïfs en

l'évétiracétam a été probablement due au nombre plus élevé d'antiépileptiques pris précédemment et à la fréquence des crises plus élevée durant la période d'observation.

#### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

#### *Etudes d'extension en ouvert*

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

Chez les patients suivis au cours des études d'extension en ouvert, sur une durée allant jusqu'à 8 ans, le profil de sécurité a été comparable à celui observé dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo à court terme.

#### Population pédiatrique

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

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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'aire sous la courbe (AUC) du brivaracétam comprimés pelliculés, solution buvable et solution pour injection intraveineuse est identique, tandis que la concentration plasmatique maximale est légèrement

plus élevée après une administration intraveineuse. Le brivaracétam présente une pharmacocinétique linéaire et indépendante du temps avec une faible variabilité intra et inter-individuelle, une absorption complète, une liaison aux protéines très faible, une élimination par voie rénale après un important métabolisme, et des métabolites pharmacologiquement inactifs.

### Absorption

Après administration orale, le brivaracétam est rapidement et complètement absorbé, sa biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Pour les comprimés pris en dehors des repas, le  $T_{max}$  médian est de 1 heure (intervalle du  $T_{max}$  est 0,25 à 3 heures).

L'administration pendant un repas riche en graisses a ralenti la vitesse d'absorption du brivaracétam ( $T_{max}$  médian : 3 heures) et diminué sa concentration plasmatique maximale (de 37 %), tandis que l'ampleur de l'absorption n'était pas modifiée.

### Distribution

La liaison du brivaracétam aux protéines plasmatiques est faible ( $\leq 20$  %). 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4) ne devrait avoir d'effet significatif sur la distribution, le métabolisme et l'élimination du brivaracétam.

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

### Pharmacocinétique dans les populations particulières

#### *Sujets âgés (à partir de 65 ans)*

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

#### *Atteinte rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Poids*

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

#### *Sexe*

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

#### *Race*

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

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

### Population pédiatrique



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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les effets qui n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais constatés dans les études toxicologiques à doses répétées chez le chien soumis à des expositions proches des AUC plasmatiques cliniques, étaient des effets hépato-toxiques (principalement porphyrie). Cependant, l'ensemble des données toxicologiques du brivaracétam et d'un composé structuellement 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**

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 énumérés 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**

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 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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

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

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgium

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 10 mg, comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/001 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/002 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/003 100 x 1 comprimé pelliculé  
EU/1/15/1073/023 14 x 1 comprimé pelliculé

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 10 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/0/00/000/004 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE AU SEIN DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE  
(3 BOÎTES DE 56 COMPRIMÉS PELLICULÉS) (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 10 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés. Fait partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 10 mg comprimé  
brivaracétam

**2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Jours de la semaine : Lun., Mar., Mer., Jeu., Ven., Sam., Dim.

*(Pas pour les conditionnements de 14 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé)*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 25 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculé)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/005 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/006 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/007 100 x 1 comprimé pelliculé  
EU/1/15/1073/024 14 x 1 comprimé pelliculé

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 25 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/008 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE AU SEIN DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE  
(3 BOÎTES DE 56 COMPRIMÉS PELLICULÉS) (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 25 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés. Fait partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 25 mg comprimé  
brivaracétam

**2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Jours de la semaine : Lun., Mar., Mer., Jeu., Ven., Sam., Dim.

*(Pas pour les conditionnements de 14 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé)*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 50 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/009 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/010 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/011 100 x 1 comprimé pelliculé  
EU/1/15/1073/025 14 x 1 comprimé pelliculé

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE du CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 50 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/012 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE AU SEIN DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE  
(3 BOÎTES DE 56 COMPRIMÉS PELLICULÉS)  
(SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 50 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.  
Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés. Fait partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 50 mg comprimé  
brivaracétam

**2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Jours de la semaine : Lun., Mar., Mer., Jeu., Ven., Sam., Dim.

*(Pas pour les conditionnements de 14 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé)*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 75 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/013 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/014 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/015 100 x 1 comprimé pelliculé  
EU/1/15/1073/026 14 x 1 comprimé pelliculé

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE du CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 75 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/0016 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE AU SEIN DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE  
(3 BOÎTES DE 56 COMPRIMÉS PELLICULÉS)  
(SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 75 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés. Fait partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 75 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 75 mg comprimé  
brivaracétam

**2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Jours de la semaine : Lun., Mar., Mer., Jeu., Ven., Sam., Dim.

*(Pas pour les conditionnements de 14 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé)*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 100 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
14 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/017 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/018 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1073/019 100 x 1 comprimé pelliculé  
EU/1/15/1073/027 14 x 1 comprimé pelliculé

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 100 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/020 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE AU SEIN DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE  
(3 BOÎTES DE 56 COMPRIMÉS PELLICULÉS)  
(SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 100 mg comprimé pelliculé  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : lactose monohydraté et lactose anhydre.

Voir la notice pour plus d'informations. *(Ne pas mentionner sur la boîte de 14 comprimés pelliculés)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés. Fait partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 100 mg comprimé  
brivaracétam

**2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Jours de la semaine : Lun., Mar., Mer., Jeu., Ven., Sam., Dim.

*(Pas pour les conditionnements de 14 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé)*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE / FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 10 mg/mL solution buvable  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque mL de solution buvable contient 10 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sorbitol liquide (E420), propylène glycol (E1520) et parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

Voir la notice pour plus d'informations. *(Uniquement pour la boîte)*

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

300 mL solution buvable

Deux seringues doseuses pour administration orale (5 mL et 10 mL) avec 2 adaptateurs sont fournies dans la boîte. Vérifiez avec votre médecin que vous utilisez la bonne.

Seringues de 10 mL et 5 mL *(indiquées par des symboles colorés - uniquement pour la boîte)*

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après la première ouverture du flacon, utiliser dans les 8 mois.

Date d'ouverture *(Uniquement pour la boîte)*

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60 (*Adresse uniquement pour la boîte*)  
B-1070 Bruxelles  
Belgique (*nom et adresse seulement pour la boîte, logo sur la boîte et l'étiquette*)

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

EU/1/15/1073/021

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

briviact 10 mg/ml (*Uniquement pour la boîte*)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus. (*Uniquement pour la boîte*)

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

(*Uniquement pour la boîte*)

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Briviact 10 mg/mL solution injectable/pour perfusion  
brivaracétam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque mL de solution injectable/pour perfusion contient 10 mg de brivaracétam.  
Un flacon de 5 mL contient 50 mg de brivaracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de l'acétate de sodium (trihydraté), de l'acide acétique glacial, du chlorure de sodium, de l'eau pour préparation injectable.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

50 mg/5 mL  
10 flacons de solution injectable/pour perfusion

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1073/022

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Briviact 10 mg/mL injectable/pour perfusion  
brivaracétam  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

50 mg/5 mL

**6. AUTRES**

## **B. NOTICE**



## **Notice : Information du patient**

**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**  
brivaracétam

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Briviact et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Briviact
3. Comment prendre Briviact
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Briviact
6. Contenu de l'emballage et autres informations

## **1. Qu'est-ce que Briviact et dans quel cas est-il utilisé**

### **Qu'est-ce que Briviact**

Briviact contient la substance active brivaracétam. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « antiépileptiques ». Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'épilepsie.

### **Dans quel cas Briviact est-il utilisé**

- Briviact est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.
- Il est utilisé pour traiter un type d'épilepsie qui se manifeste par des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- Les crises partielles sont des crises qui débutent en ne touchant qu'un côté du cerveau. Ces crises partielles peuvent s'étendre et toucher des régions plus étendues des deux côtés du cerveau ; ce qui est appelé « généralisation secondaire ».
- Ce médicament vous a été prescrit pour diminuer le nombre de crises d'épilepsie que vous avez.
- Briviact est utilisé en association avec d'autres médicaments antiépileptiques.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Briviact**

### **Ne prenez jamais Briviact si :**

- vous êtes allergique au brivaracétam, à d'autres composés chimiques similaires tels que le lévétiracétam ou le piracétam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Briviact.
- vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des plaies buccales après avoir pris Briviact.  
Des réactions cutanées sévères, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées en association avec le traitement par Briviact. Arrêtez d'utiliser Briviact et consultez

immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées sévères décrites dans la rubrique 4.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Briviact si :

- vous avez des idées d'automutilation ou de suicide. Un faible nombre de patients traités par des médicaments antiépileptiques tels que Briviact ont eu des idées d'automutilation ou suicidaires. Si, à quelque moment que ce soit, vous présentez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.
- vous avez des problèmes de foie - votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose.

### **Enfants**

Briviact n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Autres médicaments et Briviact**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants car il pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose de Briviact :

- Rifampicine, un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- Du millepertuis (aussi appelé *Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression, l'anxiété ainsi que d'autres maladies.

### **Briviact avec de l'alcool**

- Il n'est pas recommandé de mélanger ce médicament avec de l'alcool.
- Si vous buvez de l'alcool tout en prenant Briviact, les effets négatifs de l'alcool peuvent être augmentés.

### **Grossesse, et allaitement**

Les femmes en âge de procréer doivent discuter de l'utilisation de contraceptifs avec leur médecin.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé de prendre Briviact si vous êtes enceinte, car les effets de Briviact sur la grossesse et sur l'enfant à naître ne sont pas connus.

Il n'est pas recommandé d'allaiter votre bébé pendant la prise de Briviact, car Briviact passe dans le lait maternel.

N'arrêtez pas le traitement sans en parler d'abord à votre médecin. Arrêter le traitement pourrait augmenter vos crises et avoir des effets nocifs sur votre enfant.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

- Vous pourriez ressentir une somnolence, des sensations vertigineuses ou une fatigue pendant le traitement par Briviact.
- Ces effets sont plus susceptibles de survenir en début de traitement ou après une augmentation de la dose.
- Vous ne devez pas conduire, faire de la bicyclette ou utiliser des outils ou machines avant de savoir quels sont les effets du médicament sur vous.

### **Briviact contient du lactose et du sodium**

Les comprimés pelliculés de Briviact contiennent :

du lactose (un type de sucre) – Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

du sodium – Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Briviact**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Une ou plusieurs autres formulations de ce médicament pourraient être plus adaptées à certains patients, par exemple aux enfants (si les comprimés ne peuvent pas être avalés entiers, par exemple) ; veuillez demander à votre médecin ou pharmacien.

Vous prendrez Briviact en association avec d'autres médicaments antiépileptiques.

#### **Posologie**

Votre médecin établira la bonne dose quotidienne pour vous. Prenez la dose quotidienne en deux prises égales à environ 12 heures d'intervalle.

##### Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes

- La dose recommandée va de 25 mg à 100 mg, deux fois par jour. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la dose pour trouver celle qui vous convient le mieux.

##### Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg

- La dose recommandée va de 0,5 mg à 2 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la dose pour trouver celle qui vous convient le mieux.

##### Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg

- La dose recommandée varie de 0,5 mg à 2,5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour. Le médecin de votre enfant pourrait ensuite décider d'ajuster la dose de votre enfant pour trouver celle qui convient le mieux à votre enfant.

##### Patients ayant des problèmes de foie

Si vous avez des problèmes de foie :

- Si vous êtes un adolescent ou un enfant pesant 50 kg ou plus, ou un adulte, la dose maximale à prendre est de 75 mg deux fois par jour.
- Si vous êtes un adolescent ou un enfant pesant de 20 kg à moins de 50 kg, la dose maximale à prendre est de 1,5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour.
- Pour un enfant pesant de 10 kg à moins de 20 kg, la dose maximale que votre enfant doit prendre est de 2 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour.
- 

#### **Comment prendre Briviact comprimés**

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre de liquide.
- Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture.

#### **Durée du traitement**

Briviact est un traitement au long cours ; continuez à prendre Briviact jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

#### **Si vous avez pris plus de Briviact que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Briviact que vous n'auriez dû, contactez votre médecin. Vous pourrez ressentir des sensations vertigineuses et une somnolence.

Vous pourrez aussi présenter les symptômes suivants : sensation de malaise, sensation de vertiges, difficultés à garder l'équilibre, anxiété, sensation de fatigue intense, irritabilité, agressivité, incapacité à dormir, dépression, idées ou tentatives d'automutilation ou de suicide.

#### **Si vous oubliez de prendre Briviact**

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte.
- Puis prenez votre prochaine dose au moment habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

#### **Si vous arrêtez de prendre Briviact**

- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin, car le nombre de vos crises pourrait augmenter en cas d'arrêt du traitement.
- Si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre ce médicament, il diminuera votre dose progressivement. Cela contribuera à éviter le retour de vos crises ou leur aggravation.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Très fréquents** : peuvent affecter plus de 1 patient sur 10

- sensation de somnolence ou de vertige.

**Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- grippe ;
- sensation de fatigue extrême ;
- convulsion, sensation de tournoiement (vertiges) ;
- nausées et vomissements, constipation ;
- dépression, anxiété, incapacité à dormir (insomnie), irritabilité ;
- infections du nez et de la gorge (telles que rhume), toux ;
- diminution de l'appétit.

**Peu fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- réactions allergiques ;
- pensée anormale et/ou perte du sens de la réalité (trouble psychotique), agressivité, excitation nerveuse (agitation) ;
- idées ou tentatives d'automutilation ou de suicide : parlez-en immédiatement à votre médecin ;
- diminution d'un type de globules blancs (appelée « neutropénie »), montrée par les analyses de sang.

**Fréquence indéterminée** : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- une éruption cutanée généralisée avec des cloques et une desquamation de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

#### **Autres effets indésirables chez les enfants**

**Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- impatiences et hyperactivité (hyperactivité psychomotrice)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de **déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Briviact

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Briviact

La substance active est le brivaracétam.

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg de brivaracétam.

Les autres composants sont :

#### Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, betadex, lactose anhydre, stéarate de magnésium

#### Pelliculage

- Comprimés pelliculés de 10 mg : poly(alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), talc.
- Comprimés pelliculés de 25 mg : poly(alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).
- Comprimés pelliculés de 50 mg : poly(alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).
- Comprimés pelliculés de 75 mg : poly(alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).
- Comprimés pelliculés de 100 mg : poly(alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).

### Comment se présente Briviact et contenu de l'emballage extérieur

Briviact 10 mg : 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 ovale gris mesurant 8,9 mm x 5,0 mm portant la mention « u25 » gravée sur une face.

Briviact 50 mg : 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 ovale mauve mesurant 13,0 mm x 7,3 mm portant la mention « u75 » gravée sur une face.

Briviact 100 mg : comprimé pelliculé ovale gris-vert mesurant 14,5 mm x 8,1 mm portant la mention « u100 » gravée sur une face.

Les comprimés de Briviact sont présentés en plaquettes emballées dans des boîtes en carton contenant 14, 56, 14 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés ou en conditionnements multiples contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés.

Tous les conditionnements sont présentés en plaquettes PVC/PCTFE-aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgique.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**България**

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

**Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

**Österreich**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (1) 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 10 234 6800

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

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

## **Notice : Information du patient**

### **Briviact 10 mg/mL solution buvable** brivaracétam

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Briviact et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Briviact
3. Comment prendre Briviact
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Briviact
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Briviact et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Briviact**

Briviact contient la substance active brivaracétam. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « antiépileptiques ». Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'épilepsie.

##### **Dans quel cas Briviact est-il utilisé**

- Briviact est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.
- Il est utilisé pour traiter un type d'épilepsie qui se manifeste par des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- Les crises partielles sont des crises qui débutent en ne touchant qu'un côté du cerveau. Ces crises partielles peuvent s'étendre et toucher des régions plus étendues des deux côtés du cerveau ; ce qui est appelé « généralisation secondaire ».
- Ce médicament vous a été prescrit pour diminuer le nombre de crises d'épilepsie que vous avez.
- Briviact est utilisé en association avec d'autres médicaments antiépileptiques.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Briviact**

##### **Ne prenez jamais Briviact si :**

- vous êtes allergique au brivaracétam, à d'autres composés chimiques similaires tels que le lévétiracétam ou le piracétam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Briviact.
- vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des plaies buccales après avoir pris Briviact.  
Des réactions cutanées sévères, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées en association avec le traitement par Briviact. Arrêtez d'utiliser Briviact et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées sévères décrites dans la rubrique 4.

#### **Avertissements et précautions**



Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Briviact si :

- vous avez des idées d'automutilation ou de suicide. Un faible nombre de patients traités par des médicaments antiépileptiques tels que Briviact ont eu des idées d'automutilation ou suicidaires. Si, à quelque moment que ce soit, vous présentez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.
- vous avez des problèmes de foie - votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose.

### **Enfants**

Briviact n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Autres médicaments et Briviact**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants car il pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose de Briviact :

- Rifampicine, un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- Du millepertuis (aussi appelé *Hypericum perforatum*) une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression, l'anxiété ainsi que d'autres maladies.

### **Briviact avec de l'alcool**

- Il n'est pas recommandé de mélanger ce médicament avec de l'alcool.
- Si vous buvez de l'alcool tout en prenant Briviact, les effets négatifs de l'alcool peuvent être augmentés.

### **Grossesse et allaitement**

Les femmes en âge de procréer doivent discuter de l'utilisation de contraceptifs avec leur médecin.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé de prendre Briviact si vous êtes enceinte, car les effets de Briviact sur la grossesse et sur l'enfant à naître ne sont pas connus.

Il n'est pas recommandé d'allaiter votre bébé pendant la prise de Briviact, car Briviact passe dans le lait maternel.

N'arrêtez pas le traitement sans en parler d'abord à votre médecin. Arrêter le traitement pourrait augmenter vos crises et avoir des effets nocifs sur votre enfant.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

- Vous pourriez ressentir une somnolence, des sensations vertigineuses ou une fatigue pendant le traitement par Briviact.
- Ces effets sont plus susceptibles de survenir en début de traitement ou après une augmentation de la dose.
- Vous ne devez pas conduire, faire de la bicyclette ou utiliser des outils ou machines avant de savoir quels sont les effets du médicament sur vous.

### **Briviact, solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle, du sodium, du sorbitol et du propylène glycol**

- Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ;
- Sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par millilitre, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- Sorbitol (E420) (un type de sucre) : Ce médicament contient 168 mg de sorbitol par mL. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à

- décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.
- Propylène glycol (E1520) : Ce médicament contient au maximum 5,5 mg de propylène glycol par millilitre.

### 3. Comment prendre Briviact

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous prendrez Briviact en association avec d'autres médicaments antiépileptiques.

#### Posologie

Votre médecin établira la bonne dose quotidienne pour vous. Prenez la dose quotidienne en deux prises égales, à environ 12 heures d'intervalle.

##### Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes

- La dose recommandée va de 25 mg à 100 mg, deux fois par jour. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la dose pour trouver celle qui vous convient le mieux.

Le tableau ci-dessous donne des exemples de doses à prendre et la seringue correspondante à utiliser. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient et la seringue à utiliser, en fonction de votre poids.

##### **Dose en mL à prendre deux fois par jour et seringue à utiliser - pour les adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes :**

Poids	Dose en mL (correspondant à 25 mg)	Dose en mL (correspondant à 50 mg)	Dose en mL (correspondant à 75 mg)	Dose en mL (correspondant à 100 mg)
50 kg ou plus	2,5 mL	5 mL	7,5 mL	10 mL
	<b>Utiliser la seringue de 5 mL (marques de graduation bleues)</b>		<b>Utiliser la seringue de 10 mL (marques de graduation noires)</b>	

##### Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg

- La dose recommandée va de 0,5 mg à 2 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la dose pour trouver celle qui vous convient le mieux.

Le tableau ci-dessous donne des exemples de doses à prendre et la seringue correspondante à utiliser. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient et la seringue à utiliser, en fonction de votre poids.

**Dose en mL à prendre deux fois par jour et seringue à utiliser – pour les adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg :**

Poids	Dose en mL (correspondant à 0,5 mg/kg = 0,05 mL/kg)	Dose en mL (correspondant à 1 mg/kg = 0,1 mL/kg)	Dose en mL (correspondant à 1,5 mg/kg = 0,15 mL/kg)	Dose en mL (correspondant à 2 mg/kg = 0,2 mL/kg)
20 kg	1 mL	2 mL	3 mL	4 mL
25 kg	1,25 mL	2,5 mL	3,75 mL	5 mL
30 kg	1,5 mL	3 mL	4,5 mL	6 mL*
35 kg	1,75 mL	3,5 mL	5,25 mL*	7 mL*
40 kg	2 mL	4 mL	6 mL*	8 mL*
45 kg	2,25 mL	4,5 mL	6,75 mL*	9 mL*
Utiliser la seringue de 5 mL (marques de graduation bleues)			<p><b>Pour un volume allant de 0,5 mL à 5 mL, utiliser la seringue pour administration orale de 5 mL (marques de graduation bleues)</b></p> <p><b>* Pour un volume supérieur à 5 mL, et jusqu'à 10 mL, utiliser la seringue pour administration orale de 10 mL (marques de graduation noires)</b></p>	

Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg

- La dose recommandée varie de 0,5 mg à 2,5 mg par kg de poids corporel, prise deux fois par jour. Le médecin de votre enfant peut ensuite décider d'ajuster la dose de votre enfant pour trouver celle qui lui convient le mieux.

Le tableau ci-dessous donne des exemples de doses à prendre et la seringue correspondante à utiliser. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient et la seringue à utiliser, en fonction de votre poids.

**Dose en mL à prendre deux fois par jour et seringue à utiliser – pour les enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg :**

Poids	Dose en mL (correspondant à 0,5 mg/kg = 0,05 mL/kg)	Dose en mL (correspondant à 1,25 mg/kg = 0,125 mL/kg)	Dose en mL (correspondant à 1,5 mg/kg = 0,15 mL/kg)	Dose en mL (correspondant à 2 mg/kg = 0,2 mL/kg)	Dose en mL (correspondant à 2,5 mg/kg = 0,25 mL/kg)
10 kg	0,5 mL	1,25 mL	1,5 mL	2 mL	2,5 mL
12 kg	0,6 mL	1,5 mL	1,8 mL	2,4 mL	3,0 mL
14 kg	0,7 mL	1,75 mL	2,1 mL	2,8 mL	3,5 mL
15 kg	0,75 mL	1,9 mL	2,25 mL	3 mL	3,75 mL
Utiliser la seringue de 5 mL (marques de graduation bleues)					

Patients ayant des problèmes de foie

Si vous avez des problèmes de foie :

- Si vous êtes un adolescent ou un enfant pesant 50 kg ou plus, ou un adulte, la dose maximale à prendre est de 75 mg deux fois par jour.
- Si vous êtes un adolescent ou un enfant pesant de 20 kg à moins de 50 kg, la dose maximale à prendre est de 1,5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour.

- Pour un enfant pesant de 10 kg à moins de 20 kg, la dose maximale que votre enfant doit prendre est de 2 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour.
- 

### Comment prendre Briviact solution buvable

- Vous pouvez prendre Briviact solution buvable seul ou le diluer dans de l'eau ou du jus de fruit peu de temps avant de l'avaler.
- Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture.

### Instructions d'utilisation pour les patients ou les aidants :

La boîte contient deux seringues pour administration orale. Vérifiez avec votre médecin que vous utilisez la bonne.

- Pour un volume compris entre 0,5 mL et 5 mL, pour une dose précise, vous devez utiliser la seringue pour administration orale de 5 mL (marques de graduation bleues) fournie dans la boîte.
- Pour un volume supérieur à 5 mL et jusqu'à 10 mL pour garantir une dose précise, vous devez utiliser la seringue pour administration orale de 10 mL (marques de graduation noires) fournie dans la boîte.

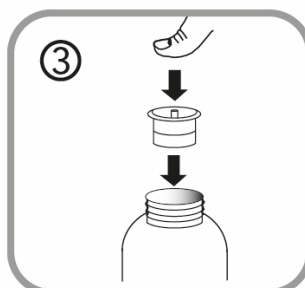
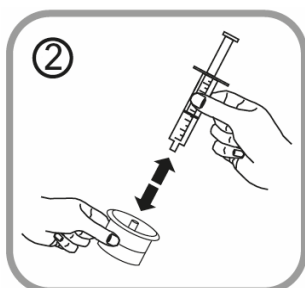
Seringue pour administration orale de 5 mL	Seringue pour administration orale de 10 mL
La seringue pour administration orale de 5 mL comporte 2 marques de graduation bleues de 0,25 mL et 0,1 mL.	La seringue pour administration orale de 10 mL comporte des marques de graduation noires de 0,25 mL.

- Pour ouvrir le flacon : appuyez sur le bouchon et tournez-le dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (figure 1).



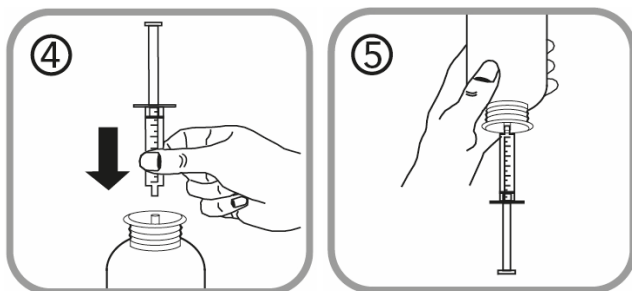
Suivez ces étapes la première fois que vous prenez Briviact :

- Retirez l'adaptateur monté sur la seringue pour administration orale (figure 2).
- Insérez l'adaptateur dans le goulot du flacon (figure 3). Vérifiez qu'il est bien fixé. Il n'est pas nécessaire de retirer l'adaptateur après utilisation.

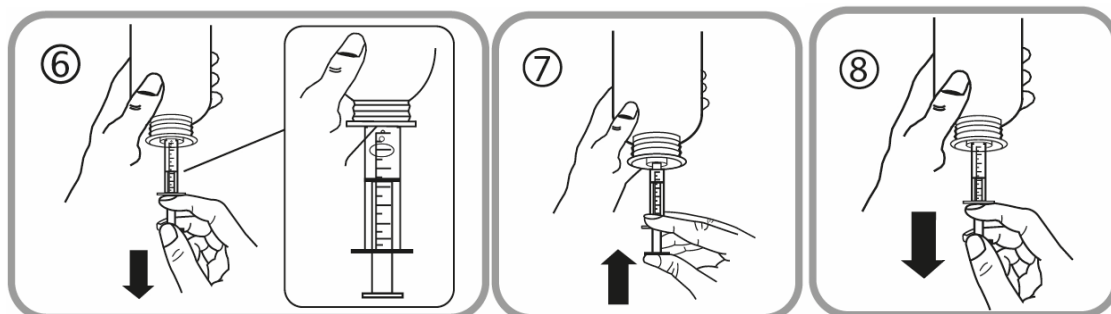


Suivez ces étapes chaque fois que vous prenez Briviact :

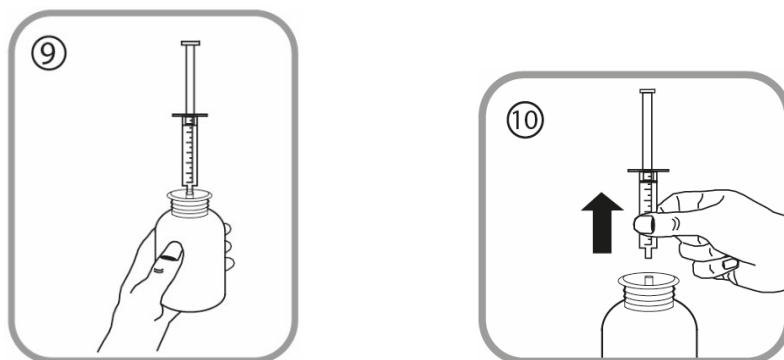
- Insérez la seringue dans l'orifice de l'adaptateur (figure 4).
- Retournez le flacon (figure 5).



- Tenez le flacon à l'envers dans une main et utilisez l'autre main pour remplir la seringue pour administration orale.
- Tirez sur le piston pour prélever une petite quantité de solution dans la seringue pour administration orale (figure 6).
- Poussez ensuite sur le piston pour expulser d'éventuelles bulles d'air (figure 7).
- Tirez le piston vers le bas jusqu'au trait de graduation en millilitre (mL) indiquant la dose prescrite par votre médecin (figure 8). Le piston pourrait remonter dans le corps de la seringue lors de la première administration. Par conséquent, assurez-vous que le piston est maintenu en position jusqu'à ce que la seringue pour administration orale soit retirée du flacon.

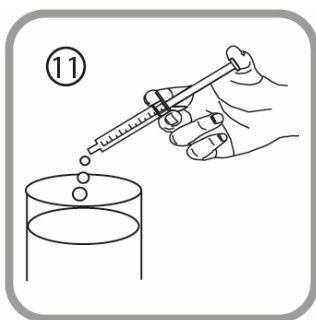


- Retournez le flacon à l'endroit (figure 9).
- Retirez la seringue pour administration orale de l'adaptateur (figure 10).

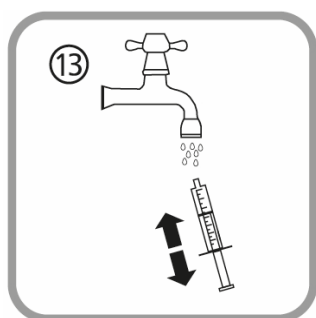


Il existe deux façons de prendre le médicament ; vous pouvez choisir l'une ou l'autre :

- Videz le contenu de la seringue dans de l'eau (ou du jus de fruits) en appuyant sur le piston jusqu'au fond de la seringue (figure 11). Vous devrez ensuite boire le verre d'eau en entier (ajoutez juste suffisamment d'eau afin de pouvoir boire facilement tout le verre) **ou**
- Buvez la solution directement de la seringue pour administration orale, sans eau. Buvez le contenu entier de la seringue (figure 12).



- Fermez le flacon avec le bouchon à vis en plastique (inutile d'enlever l'adaptateur).
- Pour nettoyer la seringue pour administration orale, rincez uniquement à l'eau froide, en faisant remonter et descendre le piston plusieurs fois pour aspirer et expulser l'eau, sans séparer les deux composants de la seringue (figure 13).



- Conservez le flacon, la seringue pour administration orale et la notice dans l'emballage.

### **Durée du traitement**

Briviact est un traitement au long cours ; continuez à prendre Briviact jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

### **Si vous avez pris plus de Briviact que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Briviact que vous n'auriez dû, contactez votre médecin. Vous pourrez ressentir des sensations vertigineuses et une somnolence.

Vous pourrez aussi présenter les symptômes suivants : sensation de malaise, sensation de vertiges, difficultés à garder l'équilibre, anxiété, sensation de fatigue intense, irritabilité, agressivité, incapacité à dormir, dépression, idées ou tentatives d'automutilation ou de suicide.

### **Si vous oubliez de prendre Briviact**

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte.
- Puis prenez votre prochaine dose au moment habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

### **Si vous arrêtez de prendre Briviact**

- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin, car le nombre de vos crises pourrait augmenter en cas d'arrêt du traitement.
- Si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre ce médicament, il diminuera votre dose progressivement. Cela contribuera à éviter le retour de vos crises ou leur aggravation.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Très fréquents** : peuvent affecter plus de 1 patient sur 10

- sensation de somnolence ou de vertige.

**Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- grippe ;
- sensation de fatigue extrême ;
- convulsion, sensation de tournoiement (vertiges) ;
- nausées et vomissements, constipation ;
- dépression, anxiété, incapacité à dormir (insomnie), irritabilité ;
- infections du nez et de la gorge (telles que rhume), toux ;
- diminution de l'appétit.

**Peu fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- réactions allergiques ;
- pensée anormale et/ou perte du sens de la réalité (trouble psychotique), agressivité, excitation nerveuse (agitation) ;
- idées ou tentatives d'automutilation ou de suicide : parlez-en immédiatement à votre médecin ;
- diminution d'un type de globules blancs (appelée « neutropénie »), montrée par les analyses de sang.

**Fréquence indéterminée** : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- une éruption cutanée généralisée avec des cloques et une desquamation de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

#### **Autres effets indésirables chez les enfants**

**Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- impatiences et hyperactivité (hyperactivité psychomotrice)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Briviact**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Après la première ouverture du flacon, ne pas utiliser au-delà de 8 mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Briviact**

La substance active est le brivaracétam.

Chaque millilitre (mL) contient 10 milligrammes (mg) de brivaracétam.

Les autres composants sont : citrate de sodium, acide citrique anhydre, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), carmellose sodique, sucralose, sorbitol liquide (E420), glycérol (E422), arôme framboise (propylène glycol (E1520) 90 % - 98 %), eau purifiée.

### **Comment se présente Briviact et contenu de l'emballage extérieur**

Briviact 10 mg/mL solution buvable est un liquide légèrement visqueux transparent, incolore à jaunâtre.

Le flacon en verre de 300 mL de Briviact est emballé dans une boîte en carton contenant une seringue en polypropylène/polyéthylène pour administration orale de 10 mL (marques de graduation noires), une seringue en polypropylène/polyéthylène pour administration orale de 5 mL (marques de graduation bleues) et des adaptateurs en polyéthylène pour les seringues.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgique.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### **Eesti**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

#### **Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

#### **Österreich**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (1) 291 80 00

#### **España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

#### **Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20



**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 10 234 6800

**Sverige**

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

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

## **Notice : Information du patient**

### **Briviact 10 mg/mL solution injectable/pour perfusion** brivaracétam

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Briviact et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Briviact
3. Comment utiliser Briviact
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Briviact
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Briviact et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Briviact**

Briviact contient la substance active brivaracétam. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « antiépileptiques ». Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'épilepsie.

##### **Dans quel cas Briviact est-il utilisé**

- Briviact est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.
- Il est utilisé pour traiter un type d'épilepsie qui se manifeste par des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- Les crises partielles sont des crises qui débutent en ne touchant qu'un côté du cerveau. Ces crises partielles peuvent s'étendre et toucher des régions plus étendues des deux côtés du cerveau ; ce qui est appelé « généralisation secondaire ».
- Ce médicament vous a été prescrit pour diminuer le nombre de crises d'épilepsie que vous avez.
- Briviact est utilisé en association avec d'autres médicaments antiépileptiques.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Briviact**

##### **N'utilisez jamais Briviact si :**

- vous êtes allergique au brivaracétam, à d'autres composés chimiques similaires tels que le lévétiracétam ou le piracétam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Briviact.
- vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des plaies buccales après avoir pris Briviact.  
Des réactions cutanées sévères, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées en association avec le traitement par Briviact. Arrêtez d'utiliser Briviact et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées sévères décrites dans la rubrique 4.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Briviact si :

- vous avez des idées d'automutilation ou de suicide. Un faible nombre de patients traités par des médicaments antiépileptiques tels que Briviact ont eu des idées d'automutilation ou suicidaires. Si, à quelque moment que ce soit, vous présentez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.
- vous avez des problèmes de foie - votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose.

### **Enfants**

Briviact n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Autres médicaments et Briviact**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants car il pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose de Briviact :

- Rifampicine, un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- Du millepertuis (aussi appelé *Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression, l'anxiété ainsi que d'autres maladies.

### **Briviact avec de l'alcool**

- Il n'est pas recommandé de mélanger ce médicament avec de l'alcool.
- Si vous buvez de l'alcool tout en prenant Briviact, les effets négatifs de l'alcool peuvent être augmentés.

### **Grossesse et allaitement**

Les femmes en âge de procréer doivent discuter de l'utilisation de contraceptifs avec leur médecin.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé de prendre Briviact si vous êtes enceinte, car les effets de Briviact sur la grossesse et sur l'enfant à naître ne sont pas connus.

Il n'est pas recommandé d'allaiter votre bébé pendant la prise de Briviact, car Briviact passe dans le lait maternel.

N'arrêtez pas le traitement sans en parler d'abord à votre médecin. Arrêter le traitement pourrait augmenter vos crises et avoir des effets nocifs sur votre enfant.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

- Vous pourriez ressentir une somnolence, des sensations vertigineuses ou une fatigue pendant le traitement par Briviact.
- Ces effets sont plus susceptibles de survenir en début de traitement ou après une augmentation de la dose.
- Vous ne devez pas conduire, faire de la bicyclette ou utiliser des outils ou machines avant de savoir quels sont les effets du médicament sur vous.

### **Briviact contient du sodium**

Ce médicament contient 19,1 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

## **3. Comment utiliser Briviact**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous utiliserez Briviact en association avec d'autres médicaments antiépileptiques.

- Lorsque vous commencerez à utiliser ce médicament, vous prendrez Briviact par voie orale (sous la forme de comprimés ou de solution buvable) ou il vous sera administré par injection ou perfusion.
- Briviact solution injectable/pour perfusion est utilisé pendant une courte durée lorsque vous ne pouvez pas prendre Briviact par voie orale.
- Vous pouvez passer de Briviact par voie orale à la solution injectable/pour perfusion, et inversement.

### **Posologie**

Votre médecin établira la bonne dose quotidienne pour vous. Prenez la dose quotidienne en deux prises égales, à environ 12 heures d'intervalle.

#### Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes

- La dose recommandée va de 25 mg à 100 mg, deux fois par jour. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la dose pour trouver celle qui vous convient le mieux.

#### Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg

- Votre médecin peut vous prescrire des injections seulement pendant quelques jours si vous ne pouvez pas prendre votre médicament par la bouche.
- La dose recommandée va de 0,5 mg à 2 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la dose pour trouver celle qui vous convient le mieux.

#### Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg

- Votre médecin peut vous prescrire des injections seulement pendant quelques jours si vous ne pouvez pas prendre votre médicament par la bouche.
- La dose recommandée varie de 0,5 mg à 2,5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour. Le médecin de votre enfant pourrait ensuite décider d'ajuster la dose de votre enfant pour trouver celle qui convient le mieux à votre enfant.

#### Patients ayant des problèmes de foie

Si vous avez des problèmes de foie :

- Si vous êtes un adolescent ou un enfant pesant 50 kg ou plus, ou un adulte, la dose maximale à prendre est de 75 mg deux fois par jour.
- Si vous êtes un adolescent ou un enfant pesant de 20 kg à moins de 50 kg, la dose maximale à prendre est de 1,5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour.
- Pour un enfant pesant de 10 kg à moins de 20 kg, la dose maximale que votre enfant doit prendre est de 2 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour.
- 

### **Comment Briviact est-il administré**

Briviact est administré sous la forme d'une injection ou d'une perfusion dans une veine par un médecin ou une infirmière. Le médicament est injecté lentement dans votre veine ou administré sous la forme d'une perfusion (goutte à goutte) pendant 15 minutes.

### **Durée du traitement**

- Votre médecin décidera pendant combien de jours vous recevrez des injections ou perfusions.
- Pour le traitement à long terme par Briviact, votre médecin vous demandera de prendre les comprimés ou la solution buvable de Briviact.

### **Si vous avez reçu plus de Briviact que vous n'auriez dû**

Si vous pensez avoir reçu trop de Briviact, informez immédiatement votre médecin.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Briviact**

- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin, car le nombre de vos crises pourrait augmenter en cas d'arrêt du traitement.
- Si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre ce médicament, il diminuera votre dose progressivement. Cela contribuera à éviter le retour de vos crises ou leur aggravation.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Très fréquents :** peuvent affecter plus de 1 patient sur 10

- sensation de somnolence ou de vertige.

**Fréquents :** peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- grippe ;
- sensation de fatigue extrême ;
- convulsion, sensation de tournoiement (vertiges) ;
- nausées et vomissements, constipation ;
- douleur ou gêne au niveau du site d'injection ou de perfusion ;
- dépression, anxiété, incapacité à dormir (insomnie), irritabilité ;
- infections du nez et de la gorge (telles que rhume), toux ;
- diminution de l'appétit.

**Peu fréquents :** peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- réactions allergiques ;
- pensée anormale et/ou perte du sens de la réalité (trouble psychotique), agressivité, excitation nerveuse (agitation) ;
- idées ou tentatives d'automutilation ou de suicide : parlez-en immédiatement à votre médecin ;
- diminution d'un type de globules blancs (appelée « neutropénie »), montrée par les analyses de sang.

**Fréquence indéterminée :** ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- une éruption cutanée généralisée avec des cloques et une desquamation de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson).

#### Autres effets indésirables chez les enfants

**Fréquents :** peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- impatiences et hyperactivité (hyperactivité psychomotrice)

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Briviact

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Briviact peut être dilué avant d'être injecté par votre médecin ou votre infirmier/ère. Dans ce cas, il doit être utilisé immédiatement après dilution.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Chaque flacon de Briviact solution injectable/pour perfusion doit être utilisé une seule fois (à usage unique). Toute solution non utilisée doit être éliminée.
- Seules les solutions transparentes, sans particules ni décoloration doivent être utilisées.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Briviact

La substance active est le brivaracétam.

- Chaque mL contient 10 mg de brivaracétam.
- Chaque flacon de 5 mL contient 50 mg de brivaracétam.

Les autres ingrédients sont : acétate de sodium (trihydraté), acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

### Comment se présente Briviact et contenu de l'emballage extérieur

Briviact 10 mg/mL solution injectable/pour perfusion est une solution transparente, incolore et stérile. Le flacon de 5mL de Briviact 10 mg/mL solution injectable/pour perfusion est emballé dans une boîte en carton de 10 flacons.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Eesti**  
UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

**Ελλάδα**  
UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**  
UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**  
UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**  
Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**  
UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**  
Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**  
UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**  
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Latvija**  
UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

**Norge**  
UCB Nordic A/S  
Tlf: + 47 / 67 16 5880

**Österreich**  
UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (1) 291 80 00

**Polska**  
UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**  
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**  
UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**  
Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**  
UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**  
UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 10 234 6800

**Sverige**  
UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

#### **Autres sources d'informations**

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

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

Briviact solution injectable/pour perfusion peut être administré en bolus ou en perfusion :

- bolus intraveineux : peut être administré directement sans dilution
- perfusion intraveineuse : peut être administré pendant 15 minutes dans un diluant compatible

Briviact peut être dilué avec les solutions suivantes : chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), glucose 50 mg/mL (5 %) solution injectable ou solution de Lactate de Ringer.

Chaque flacon de Briviact solution injectable/pour perfusion doit être utilisé une seule fois (à usage unique). Toute solution non utilisée doit être éliminée (voir rubrique 3).



#### **ANNEXE IV**

#### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR concernant brivaracétam, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur le syndrome de Stevens-Johnson à partir de rapports spontanés, notamment dans 4 cas avec une relation temporelle étroite et une décontamination positive, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le brivaracétam et le syndrome de Stevens-Johnson est pour le moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du brivaracétam devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

### **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à le brivaracétam, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du brivaracétam demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.