

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr APO-BRIVARACETAM

Comprimés de brivaracétam

Comprimés à 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg, voie orale

Agent Antiépileptique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
08 juin 2023

Date de révision :
10 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282957

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	2024-06
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	16

8.2.1	Effets indésirables observés lors des essais cliniques – Enfants	20
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	21
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.3	Interactions médicament-comportement	21
9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	27
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique	30
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	32
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
14	ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1	Essais cliniques par indication.....	34
15	MICROBIOLOGIE.....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	39
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	42
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus :

APO-BRIVARACETAM (brivaracétam) est indiqué comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez les patients épileptiques âgés de 4 ans et plus dont les crises ne sont pas maîtrisées de manière satisfaisante par les traitements classiques.

1.1 Enfants

Enfants (< 4 ans) : L'innocuité et l'efficacité du brivaracétam n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans. L'emploi de ce médicament n'est pas indiqué dans cette population de patients (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'expérience clinique quant à l'utilisation du brivaracétam chez les patients âgés atteints d'épilepsie est limitée (29 patients âgés de 65 à 80 ans). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire selon l'âge. En général, le choix de la dose chez un patient âgé doit se faire de manière judicieuse, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la fréquence accrue de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux dans cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à APO-BRIVARACETAM, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

APO-BRIVARACETAM peut être pris avec ou sans nourriture.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

La dose initiale recommandée chez les adultes est de 50 mg 2 fois par jour (100 mg par jour). Selon la réponse du patient au traitement et sa tolérabilité, la dose peut être modifiée pour s'établir entre 25 mg 2 fois par jour (50 mg/jour) et 100 mg 2 fois par jour (200 mg/jour). La dose quotidienne maximale recommandée d'APO-BRIVARACETAM est de 200 mg, administrés en deux prises égales.

Lors du passage de l'administration orale de brivaracetam à l'administration intraveineuse, la dose quotidienne totale et sa fréquence d'administration doivent être maintenues.

Enfants ≥ 4 ans et adolescents

Le médecin doit prescrire la préparation et la concentration les plus appropriées en fonction du poids et de la dose. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité. La posologie recommandée chez les enfants âgés de 4 ans et plus et les adolescents est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les enfants (âgés de 4 ans et plus)

	Enfants (≥ 4 ans)		
	Poids 11 kg à < 20 kg	Poids 20 kg à < 50 kg	Poids 50 kg ou plus
Intervalle de doses thérapeutiques	0,5 mg/kg à 2,5 mg/kg 2 fois par jour	0,5 mg/kg à 2 mg/kg 2 fois par jour	25 mg à 100 mg 2 fois par jour
Dose initiale recommandée	0,5 mg/kg à 1,25 mg/kg 2 fois par jour	0,5 mg/kg à 1 mg/kg 2 fois par jour	25 mg à 50 mg 2 fois par jour
Insuffisance hépatique			
Dose initiale recommandée	0.5 mg/kg 2 fois par jour	0.5 mg/kg 2 fois par jour	25 mg/kg 2 fois par jour
Dose maximale recommandée	2 mg/kg 2 fois par jour	1.5 mg/kg 2 fois par jour	75 mg/kg 2 fois par jour

Patients atteints d'insuffisance rénale : Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation du brivaracétam chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante, car ces patients ont été exclus des études cliniques sur l'épilepsie précédant la commercialisation du médicament. Selon une étude de pharmacocinétique sur l'administration d'une dose unique chez des adultes, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les données obtenues chez les adultes, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les enfants qui présentent une insuffisance rénale.

Il n'existe aucune donnée relative aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. Par conséquent, l'utilisation d'APO-BRIVARACETAM n'est pas recommandée dans cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Chez les adultes, de même que chez les enfants et les adolescents pesant 50 kg ou plus, il faut envisager de réduire la dose initiale à 25 mg 2 fois par jour (50 mg par jour). La dose maximale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, peu importe le stade de la maladie, est de 75 mg 2 fois par jour (150 mg par jour; voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)). La posologie recommandée chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique est présentée au [tableau 1](#).

Enfants (< 4 ans) : L'innocuité et l'efficacité du brivaracétam n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 4 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus ayant participé aux études sur l'épilepsie, à double insu, contrôlées par placebo et menées auprès d'adultes (29 patients âgés de 65 à 80 ans ont terminé les études cliniques de phase III) était insuffisant pour évaluer adéquatement l'innocuité et l'efficacité du brivaracétam dans cette population. Selon les données obtenues dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique menée chez des patients de 65 ans et plus, aucun ajustement posologique d'APO-BRIVARACETAM n'est nécessaire selon l'âge (voir [1 INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

Arrêt du traitement

Comme c'est le cas pour tous les anticonvulsivants, l'administration d'APO-BRIVARACETAM doit être interrompue graduellement en raison du risque d'augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie et d'un état de mal épileptique. Lors de l'arrêt du traitement par APO-BRIVARACETAM, il convient de diminuer graduellement la dose (p. ex. pour les adultes et les enfants pesant plus de 50 kg : réduire graduellement de 50 mg/jour une fois par semaine. Après 1 semaine de traitement à la dose de 50 mg/jour, une dernière semaine de traitement à la dose de 20 mg/jour est recommandée).

4.4 Administration

Les comprimés APO-BRIVARACETAM doivent être avalés entiers avec un liquide. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés.

4.5 Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose d'APO-BRIVARACETAM, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte et prendre la dose suivante à l'heure prévue le matin ou le soir. Cela pourrait empêcher la concentration plasmatique de brivaracétam de glisser sous le seuil d'efficacité et prévenir la survenue de crises d'épilepsie perthérapeutiques.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Signes, symptômes et résultats aux épreuves de laboratoire relatifs à une surdose aiguë chez l'humain

L'expérience clinique est très limitée en ce qui a trait à la surdose de brivaracétam chez l'humain. Durant les essais cliniques précédant la commercialisation du brivaracétam, les types d'événements indésirables présentés par les patients exposés à une surdose aiguë de brivaracétam étaient pour la plupart similaires à ceux observés chez les patients ayant reçu des doses thérapeutiques du médicament. Des cas de somnolence et d'étourdissements ont été signalés chez un patient qui a pris une dose unique de 1 400 mg de brivaracétam; il s'agit de la surdose non mortelle la plus élevée connue. Les autres effets indésirables suivants ont été signalés en présence d'une surdose de brivaracétam : vertiges, troubles de l'équilibre, fatigue, nausées, diplopie et anxiété.

Traitement ou prise en charge d'une surdose

Il n'existe pas d'antidote spécifique d'APO-BRIVARACETAM en cas de surdose. En cas de surdose, il convient de suivre la pratique médicale courante visant la prise en charge de n'importe quelle surdose. Il faut assurer la perméabilité des voies aériennes ainsi qu'une oxygénation et une ventilation pulmonaire efficaces; la surveillance du rythme cardiaque et la mesure des signes vitaux sont recommandées. On doit communiquer avec un centre antipoison certifié pour obtenir l'information la plus récente concernant la prise en charge des cas de surdose d'APO-BRIVARACETAM. Il n'existe aucune donnée sur l'élimination possible du brivaracétam par hémodialyse. Comme moins de 10 % de la dose de brivaracétam est excrétée dans l'urine, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter significativement l'élimination du médicament.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg / bouteille	Alcool polyvinylique, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune (25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg), oxyde de fer noir (25 mg, 75 mg, 100 mg), oxyde de fer rouge (50 mg, 75 mg), polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.

Les comprimés APO-BRIVARACETAM sont offerts comme suit :

Comprimés à 10 mg : comprimés pelliculés blancs ou blanc cassé, ronds et biconvexes, portant l'inscription « APO » sur un côté et « BR » sur « 10 » sur l'autre.

Comprimés à 25 mg : comprimés pelliculés gris, ovales et biconvexes, portant l'inscription « APO » d'un côté et « BR25 » de l'autre.

Comprimés à 50 mg : comprimés pelliculés jaunes, ovales et biconvexes, portant l'inscription « APO » d'un côté et « BR50 » de l'autre.

Comprimés à 75 mg : comprimés pelliculés mauves, ovales et biconvexes, portant l'inscription « APO » d'un côté et « BR75 » de l'autre.

Comprimés à 100 mg : comprimés pelliculés vert-gris, ovales et biconvexes, portant l'inscription « APO » d'un côté et « BR100 » de l'autre.

Les comprimés APO-BRIVARACETAM sont offerts en bouteilles de PEHD contenant 60 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Retrait des anticonvulsivants

Comme c'est le cas pour tous les anticonvulsivants, l'arrêt du traitement par APO-BRIVARACETAM doit se faire graduellement afin de réduire au minimum le risque d'augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie et d'état de mal épileptique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Cancérogénicité et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#) pour obtenir un exposé des données chez l'animal.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par le brivaracétam a été associé à de la somnolence, des étourdissements, de la fatigue et des troubles de la coordination. Il faut surveiller l'apparition de ces signes et symptômes, et recommander aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses tant qu'ils ne savent pas quel effet a APO-BRIVARACETAM sur leur capacité à réaliser ces activités (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hématologie

APO-BRIVARACETAM peut causer des anomalies hématologiques. Au cours d'études contrôlées de phase III sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes, 1,8 % des patients traités par le brivaracétam et 1,1 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté au moins une fois une diminution cliniquement significative du nombre de globules blancs ($< 3,0 \times 10^9/L$), et 0,3 % des patients traités par le brivaracétam et 0 % des patients sous placebo ont montré au moins une fois une réduction cliniquement significative du nombre de neutrophiles ($< 1,0 \times 10^9/L$).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Les données cliniques sur l'utilisation du brivaracétam chez des patients adultes présentant une insuffisance hépatique préexistante sont limitées, et il n'en existe pas chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique. Des réductions de doses sont recommandées. Chez les adultes, il faut envisager de réduire la dose initiale à 25 mg 2 fois par jour (50 mg par jour). La dose maximale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, peu importe le stade de la maladie, est de 75 mg 2 fois par jour (150 mg par jour). Pour les recommandations posologiques chez les enfants, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) (voir aussi [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

Système immunitaire

Hypersensibilité

Bronchospasme et œdème de Quincke : APO-BRIVARACETAM peut causer des réactions d'hypersensibilité. De rares cas de bronchospasme et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients qui prenaient du brivaracétam. Si un patient présente des réactions d'hypersensibilité après un traitement par APO-BRIVARACETAM, il faut interrompre l'administration du médicament et envisager un autre traitement.

Réactions dermatologiques graves : Le syndrome d'hypersensibilité touchant plusieurs organes ou pluriorganique (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, ou DRESS) est une affection grave qui est parfois causée par les anticonvulsivants. Les réactions d'hypersensibilité pluriorganique se manifestent habituellement, mais pas exclusivement, d'abord par une fièvre et des éruptions cutanées, puis par une atteinte d'autres systèmes, organes ou appareils, pouvant inclure, mais pas nécessairement, une éosinophilie, une lymphadénopathie, une hépatite, une néphrite ou une myocardite. Comme les manifestations de la réaction d'hypersensibilité pluriorganique sont variables, d'autres signes et symptômes, non mentionnés ici, en regard d'autres systèmes, organes ou appareils peuvent se manifester. (L'atteinte des organes peut être plus grave que l'atteinte cutanée. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée et ne peut être attribuée à une autre cause, il faut interrompre le traitement par APO-BRIVARACETAM et instaurer un autre traitement.

Troubles neurologiques

Somnolence et fatigue

Le Brivaracetam cause une augmentation dépendante de la dose de la somnolence et des effets indésirables liés à la fatigue (fatigue, malaise, hypersomnie, sédation et léthargie). Lors des essais contrôlés de phase III sur le traitement d'appoint de l'épilepsie menés chez les adultes, ces effets indésirables ont été signalés chez 25 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir du brivaracétam à raison d'au moins 50 mg/jour (20 % des patients ayant reçu 50 mg/jour, 26 % des patients ayant reçu 100 mg/jour et 27 % des patients ayant reçu 200 mg/jour) comparativement à 14 % des patients sous placebo. Le risque d'apparition de ces effets est le plus élevé au début du traitement, mais ceux-ci peuvent survenir à n'importe quel moment (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Étourdissements et troubles de la démarche et de la coordination

Le Brivaracetam cause des effets indésirables liés aux étourdissements et aux troubles de la démarche et de la coordination (étourdissements, vertiges, troubles de l'équilibre, ataxie, nystagmus, troubles de la démarche et coordination anormale). Lors des essais contrôlés de phase III sur le traitement d'appoint de l'épilepsie menés chez les adultes, ces effets indésirables ont été signalés chez 16 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir du brivaracétam à raison d'au moins 50 mg/jour (16 % des patients ayant reçu 50 mg/jour, 14 % des patients ayant reçu 100 mg/jour et 18 % des patients ayant reçu 200 mg/jour) comparativement à 10 % des patients sous placebo. Le risque d'apparition de ces effets est le plus élevé au début du traitement, mais ceux-ci peuvent survenir à n'importe quel moment (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Troubles psychiatriques

Troubles du comportement

Le brivaracétam cause des effets indésirables psychotiques et non psychotiques qui ne sont pas liés à la dose. Lors des essais contrôlés de phase III sur le traitement d'appoint de l'épilepsie menés chez les adultes, des événements psychiatriques ont été observés chez environ 13 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir du brivaracétam à raison d'au moins 50 mg/jour, comparativement à 8 % des patients qui ont reçu le placebo. Des événements non psychotiques (p. ex. irritabilité, anxiété, nervosité, agressivité, colère, agitation, instabilité psychomotrice, dépression, troubles de l'humeur, labilité de l'affect, hyperactivité psychomotrice) sont survenus chez 12 % des patients traités par le brivaracétam administré à une dose d'au moins 50 mg/jour, comparativement à 7 % des patients sous placebo. Au total, 1,7 % des patients adultes traités par le brivaracétam ont abandonné le traitement en raison d'événements psychiatriques (p. ex. agressivité, irritabilité, dépression) par rapport à 1,3 % des patients ayant reçu le placebo. Lors des études comparatives de phase III sur le traitement de l'épilepsie chez les adultes, des cas d'irritabilité, de dépression et des symptômes anxieux sont survenus chez 2 % des patients traités par le brivaracétam et 1 % des patients sous placebo.

Les événements psychiatriques observés au cours des essais ouverts menés chez les enfants ont en général été les mêmes que chez les adultes, mais l'irritabilité et l'agressivité ont été notées à des taux environ deux fois plus importants que chez les adultes et ont été les termes les plus fréquents. Une hyperactivité psychomotrice a aussi été signalée à des taux nettement plus élevés que chez les adultes.

Des cas de troubles psychotiques et d'événements connexes (p. ex. hallucinations, délires, paranoïa) ont été rapportés après la commercialisation du médicament. Certains cas ont été résolus à la suite de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement par le brivaracétam (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Psychose/troubles psychotiques](#)).

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des anticonvulsivants dans plusieurs indications.

Il importe de surveiller tous les patients qui prennent des anticonvulsivants, pour quelque indication que ce soit, afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et d'instaurer un traitement approprié s'il y a lieu. Les patients (et leurs aidants) doivent être informés de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Une méta-analyse de la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis regroupant plusieurs essais à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et au cours desquels des

anticonvulsivants étaient utilisés pour diverses indications a révélé un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. Le mécanisme qui sous-tend ce risque n'est pas connu.

En tout, 43 892 patients traités dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo ont été retenus aux fins de la méta-analyse. Environ 75 % des patients de ces essais cliniques ont été traités pour des indications autres que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo, et pour la majorité d'entre eux, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré en traitement d'appoint à d'autres anticonvulsivants (autrement dit, les patients des deux groupes ont reçu au moins un anticonvulsivant). Par conséquent, le risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires révélé par cette méta-analyse (0,43 % pour les patients prenant au moins un anticonvulsivant, comparativement à 0,24 % pour les patients prenant le placebo) est fondé en grande partie sur les patients qui recevaient l'anticonvulsivant ou le placebo en monothérapie pour d'autres indications que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude ne permet pas de faire une estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des anticonvulsivants puisque, d'une part, cette population représente la minorité de la population de l'étude et que, d'autre part, l'administration d'un anticonvulsivant comme traitement d'appoint dans les deux groupes de traitement fausse l'interprétation de la comparaison du médicament au placebo chez cette population.

Fonction rénale

Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation du brivaracétam chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante, car ces patients ont été exclus des études cliniques sur l'épilepsie précédant la commercialisation du médicament. Selon une étude de pharmacocinétique sur l'administration d'une dose unique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les données obtenues chez les adultes, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les enfants qui présentent une insuffisance rénale.

Il n'existe aucune donnée relative aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. Par conséquent, l'utilisation d'APO-BRIVARACETAM n'est pas recommandée dans cette population (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes

Femmes aptes à procréer/contraception : Lors d'une étude sur les interactions médicament-médicament, le brivaracétam à 100 mg/jour n'a pas influencé de façon significative la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de

lévonorgestrel). Dans une autre étude, le brivaracétam à 400 mg/jour (2 fois la dose quotidienne maximale recommandée) a réduit l'exposition aux contraceptifs oraux de 27 % dans le cas de l'œstrogène et de 23 % dans celui du progestatif (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Études sur les interactions médicament-médicament avec d'autres agents, Contraceptifs oraux](#)).

Les médecins doivent discuter de planification familiale et de contraception avec les femmes aptes à procréer qui prennent APO-BRIVARACETAM (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- **Fertilité**

Il n'existe pas de données concernant l'effet du brivaracétam sur la fertilité chez l'humain. Chez le rat, aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors de l'administration de brivaracétam aux doses associées à une exposition générale 6 et 13 fois supérieure, chez le rat mâle et la rate respectivement, à celle relevée lors de l'administration de la dose de 200 mg/jour chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes : Le brivaracétam traverse la barrière placentaire humaine. L'APO-BRIVARACETAM ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que la situation clinique le justifie (si les bienfaits pour la mère l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus). Si une femme décide de devenir enceinte, l'utilisation de l'APO-BRIVARACETAM doit être soigneusement réévaluée.

Au cours des études cliniques, le brivaracétam a été utilisé comme traitement d'appoint chez des femmes non enceintes. Lorsqu'il était pris en concomitance avec la carbamazépine, le brivaracétam a provoqué une augmentation liée à la dose de la carbamazépine-époxyde, un métabolite actif (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Études sur les interactions médicamenteuses avec les anticonvulsivants, Carbamazépine](#)). La signification clinique de cette augmentation de la concentration de carbamazépine-époxyde chez la femme enceinte est inconnue.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène associé au brivaracétam, que ce soit chez la rate ou la lapine. Cependant, une toxicité embryofœtale et maternelle a été observée chez la lapine présentant une exposition générale (ASC) à la dose sans effet qui était environ 8 fois supérieure à celle relevée à la dose de 200 mg/jour chez l'humain. Il a été démontré que le brivaracétam traverse facilement la barrière placentaire chez la rate (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Registre des grossesses : On conseille aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes qui prennent APO-BRIVARACETAM de s'inscrire au registre nord-américain *Antiepileptic Drug (registre nord-américain sur l'usage des anticonvulsivants durant la grossesse) Pregnancy Register*. Pour ce faire, les patientes doivent téléphoner elles-mêmes au registre, au numéro sans frais 1-888-233-2334. Des renseignements sur le registre sont offerts sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Travail et accouchement : L'effet du brivaracétam sur le travail et l'accouchement chez l'humain est inconnu.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le brivaracétam est excrété dans le lait humain. Si, l'APO-BRIVARACETAM est administré en concomitance avec la carbamazépine, la concentration de carbamazépine-époxyde dans le lait maternel peut augmenter (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Études sur les interactions médicamenteuses avec les anticonvulsivants, Carbamazépine](#)).

Une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement ou à l'arrêt de l'APO-BRIVARACETAM, en tenant compte des avantages du médicament pour la mère et de tout effet indésirable potentiel du brivaracétam sur l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité du brivaracétam a été établie chez les adolescents et les enfants de 4 ans ou plus à partir de données probantes issues d'études adéquates et bien contrôlées portant sur l'utilisation du brivaracétam chez les adultes ayant des crises d'épilepsie partielles, et de données de pharmacocinétiques recueillies auprès d'adultes et d'enfants. L'approche d'extrapolation était fondée sur l'atteinte dans cette population de patients d'une exposition générale au brivaracétam semblable à celle observée chez des adultes prenant des doses recommandées similaires.

L'innocuité a été établie à l'aide des données d'innocuité provenant d'études cliniques menées auprès de 161 enfants âgés de 4 à 17 ans ayant des crises d'épilepsie partielles (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'innocuité et l'efficacité de brivaracétam n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 4 ans.

L'innocuité à long terme, y compris les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental, chez les patients de moins de 18 ans, n'a pas été évaluée systématiquement (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus ayant participé aux études sur l'épilepsie, à double insu, contrôlées par placebo et menées auprès d'adultes (n = 29) était insuffisant pour évaluer adéquatement l'innocuité et l'efficacité du brivaracétam dans cette population. Aucun ajustement posologique d'APO-BRIVARACETAM selon l'âge n'est nécessaire (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors d'études regroupées contrôlées par placebo sur le traitement d'appoint auxquelles ont participé 1 558 adultes atteints de crises d'épilepsie partielles (1 099 patients traités par brivaracétam et 459 patients ayant reçu le placebo), 68,3 % des patients traités par le brivaracétam et 62,1 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables.

L'innocuité du brivaracétam chez les enfants a été évaluée dans le cadre de deux essais ouverts (un essai de pharmacocinétique et un essai sur l'innocuité) menés chez des patients âgés de 1 mois à moins de 17 ans. Au total dans les deux études, 161 patients ayant des crises d'épilepsie partielles, âgés de 4 ans à moins de 17 ans, ont été traités par le brivaracétam en solution orale ou en comprimé, parmi lesquels 109 ont reçu le brivaracétam pendant au moins 12 mois.

Les événements indésirables le plus fréquemment signalés (fréquence supérieure à 10 %) au cours des essais contrôlés menés chez des adultes traités par le brivaracétam étaient la somnolence (14,3 %) et les étourdissements (11,0 %). Ces effets étaient habituellement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la somnolence et de la fatigue s'est accrue avec l'augmentation de la dose. Les types d'événements indésirables signalés au cours des 7 premiers jours de traitement étaient similaires à ceux signalés pour l'ensemble de la période de traitement. Les événements indésirables les plus fréquents ayant requis une intervention clinique (ajustement posologique/interruption du traitement ou nécessité d'un autre traitement) étaient la toux (1,5 %), les nausées (1,0 %) et la fatigue (0,8 %).

Abandon en raison d'événements indésirables dans le cadre d'études cliniques contrôlées de précommercialisation

Dans les études regroupées contrôlées par placebo sur le traitement d'appoint menées chez des adultes, le taux d'abandon en raison d'événements indésirables était de 6,0 %, de 7,4 % et de 6,8 % chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir le brivaracétam aux doses recommandées de 50 mg, de 100 mg et de 200 mg/jour, respectivement, et de 3,5 % chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement étaient les étourdissements (0,8 %), la dépression (0,5 %) et la fatigue (0,5 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Tableau 3 : Incidence des événements indésirables survenus en cours de traitement dans le cadre d'études de phase III, à double insu, contrôlées par placebo, portant sur les crises d'épilepsie partielles et menées chez des adultes (événements survenus chez ≥ 1 % des patients de n'importe quel groupe de traitement par le brivaracétam et plus fréquemment que dans le groupe sous placebo).

Système, appareil ou organe/terme privilégié	Placebo (N = 459) %	Brivaracétam 50 mg/jour (N = 200) %	Brivaracétam 100 mg/jour (N = 353) %	Brivaracétam 200 mg/jour (N = 250) %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	2	2	3	2
Troubles de l'œil				
Vision trouble	< 1	2	< 1	2
Diplopie	< 1	2	< 1	< 1
Conjonctivite	0	1	< 1	< 1
Douleur oculaire	0	1	0	< 1
Déficiences visuelle	0	< 1	1	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	2	4	4	4
Diarrhée	3	4	2	3
Vomissements	< 1	5	1	1
Constipation	< 1	3	1	2
Douleur dans le haut de l'abdomen	< 1	3	1	1
Mal de dents	1	2	< 1	2
Gêne abdominale	< 1	0	1	0
Gastrite	< 1	0	1	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	4	7	8	12
Irritabilité	1	5	3	3
Troubles de la démarche	< 1	1	< 1	< 1
Douleur thoracique	< 1	1	0	0

Système, appareil ou organe/terme privilégié	Placebo (N = 459) %	Brivaracétam 50 mg/jour (N = 200) %	Brivaracétam 100 mg/jour (N = 353) %	Brivaracétam 200 mg/jour (N = 250) %
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	3	3	3	4
Infection des voies respiratoires supérieures	2	< 1	2	2
Grippe	1	2	2	< 1
Infection virale	< 1	1	1	< 1
Bactériurie	< 1	< 1	< 1	2
Herpès buccal	0	2	0	< 1
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Chute	1	2	1	1
Excoriation	1	2	< 1	< 1
Traumatisme crânien	< 1	2	< 1	< 1
Investigations				
Diminution du poids	< 1	2	< 1	1
Hausse des taux de gamma-glutamyltransférase	1	2	< 1	1
Augmentation du poids	< 1	2	< 1	< 1
Hausse du taux sanguin de cholestérol	0	1	< 1	0
Hausse du taux sanguin de triglycérides	< 1	1	< 1	0
Diminution du nombre de neutrophiles	< 1	1	0	< 1
Anomalie de l'analyse d'urine	< 1	1	0	< 1
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	< 1	3	< 1	2
Hyponatrémie	< 1	0	1	2
Dyslipidémie	< 1	0	1	1
Troubles musculosquelettiques				
Myalgie	1	3	1	< 1
Dorsalgie	< 1	3	1	< 1
Douleur aux extrémités	1	3	< 1	< 1
Spasmes musculaires	0	1	< 1	< 1
Arthralgie	< 1	1	< 1	< 1
Troubles du système nerveux				

Système, appareil ou organe/terme privilégié	Placebo (N = 459) %	Brivaracétam 50 mg/jour (N = 200) %	Brivaracétam 100 mg/jour (N = 353) %	Brivaracétam 200 mg/jour (N = 250) %
Somnolence	9	12	16	17
Étourdissements	7	12	9	14
Céphalées	10	16	7	8
Convulsions	2	3	3	1
Tremblements	1	2	< 1	2
Troubles de l'équilibre	< 1	2	< 1	1
Troubles de la mémoire	1	2	< 1	1
Paresthésie	1	2	1	< 1
Ataxie	< 1	2	< 1	< 1
Troubles de l'attention	< 1	< 1	1	< 1
Amnésie	0	1	< 1	< 1
Hypoesthésie	< 1	1	< 1	< 1
Migraine	< 1	0	< 1	1
Sédation	0	0	0	2
Hyperactivité psychomotrice	0	1	< 1	0
Troubles psychiatriques				
Insomnie	2	5	2	2
Anxiété	1	2	1	3
Dépression	1	5	1	1
Nervosité	< 1	2	< 1	< 1
Agitation	0	1	< 1	0
Humeur dépressive	< 1	1	< 1	< 1
Sautes d'humeur	0	< 1	0	1
Instabilité psychomotrice	0	0	1	0
Trouble du sommeil	< 1	1	< 1	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	0	1	< 1	< 1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2	2	3	2
Dyspnée	0	2	< 1	< 1
Douleur oropharyngée	< 1	1	< 1	0
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Dysménorrhée	< 1	< 1	< 1	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	1	2	1	< 1
Prurit	< 1	2	< 1	2

Système, appareil ou organe/terme privilégié	Placebo (N = 459) %	Brivaracétam 50 mg/jour (N = 200) %	Brivaracétam 100 mg/jour (N = 353) %	Brivaracétam 200 mg/jour (N = 250) %
Eczéma	0	< 1	0	2

Effets indésirables liés à la dose

On a observé une augmentation de l'incidence de la somnolence et de la fatigue liée à la dose dans l'intervalle thérapeutique du brivaracétam (de 50 mg/jour à 200 mg/jour). La somnolence a été signalée à une fréquence plus élevée avec l'augmentation de la dose de brivaracétam, allant de 11,5 % dans le groupe brivaracétam à 50 mg/jour à 16,8 % dans le groupe brivaracétam à 200 mg/jour. La fatigue a également été signalée à une fréquence plus élevée avec l'augmentation de la dose de brivaracétam, allant de 7,0 % dans le groupe brivaracétam à 50 mg/jour à 11,6 % dans le groupe brivaracétam à 200 mg/jour.

Autres effets indésirables chez les patients présentant des crises d'épilepsie partielles :

La liste ci-dessous décrit les événements indésirables survenus en cours de traitement signalés par des patients traités par le brivaracétam dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients adultes présentant des crises d'épilepsie partielles, y compris des essais contrôlés et des essais de prolongation ouverts à long terme. Les événements présentés dans d'autres tableaux ou sections ne sont pas énumérés ici.

Idées et comportements suicidaires

Lors des études cliniques à court terme portant sur le brivaracétam menées chez les patients épileptiques adultes, aucun cas de suicide ni de tentative de suicide n'a été signalé, mais ils ont tous les deux été signalés dans le cadre d'études de prolongation ouvertes (< 0,1 % et 0,5 %, respectivement). Voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#).

Comparaison entre les sexes et les races

Aucune différence significative entre les sexes n'a été observée quant à l'incidence des effets indésirables. Bien que la majorité des patients étaient de race blanche (environ 74 % des patients étaient de race blanche et 26 % n'étaient pas de race blanche), aucune différence n'a été observée quant à l'incidence des effets indésirables comparativement aux patients qui n'étaient pas de race blanche.

Abus du médicament et pharmacodépendance

Dans le cadre d'une étude croisée ouverte sur le risque d'abus chez l'humain menée auprès de 44 sujets âgés de 18 à 55 ans, des doses uniques de brivaracétam à 50 mg, 200 mg et 1 000 mg ont été comparées à un placebo et à l'alprazolam (1,5 mg et 3 mg). Tous les sujets avaient des

antécédents d'utilisation de dépresseurs du système nerveux central ou en utilisaient à ce moment. Le brivaracétam a entraîné moins d'effets sédatifs, euphoriques, stimulants et négatifs que l'alprazolam, ainsi que moins d'étourdissements. Cependant, la différence entre le brivaracétam et l'alprazolam n'était pas significative dans le cas de certaines mesures de l'équilibre et des effets positifs aux doses suprathérapeutiques (200 mg et 1 000 mg).

La somnolence, l'humeur euphorique, les étourdissements et la fatigue ont été les événements indésirables les plus souvent signalés dans cette étude. Dans l'ensemble, le brivaracétam à 1 000 mg a été associé à la plus forte incidence d'humeur euphorique (66 %), suivi des autres doses de brivaracétam (40 % à la dose de 200 mg, 32 % à celle de 50 mg), alors que l'incidence d'humeur euphorique suivant la prise de l'alprazolam était inférieure (17 % aux doses de 1,5 mg et de 3,0 mg). Des effets sédatifs ont été observés chez des sujets en bonne santé au cours des études sur l'administration d'une dose unique croissante et de doses multiples croissantes. Toutefois, aucun effet euphorique ou ressemblant à ceux des stimulants n'a été relevé à l'aide de mesures pharmacodynamiques validées (p. ex. questionnaire de l'*Addiction Research Center Inventory* [ARCI], échelle visuelle analogique [EVA]).

Dans l'ensemble du programme clinique sur le brivaracétam chez l'adulte, l'incidence d'humeur euphorique et de sensations ébrieuses s'établissait à 0,5 % chez les populations de patients, mais elle était supérieure (19,9 %) au cours des études de phase I. Les événements indésirables fréquents associés à l'abus étaient les étourdissements, la somnolence, la fatigue et l'asthénie.

Dans un examen des données regroupées des études contrôlées par placebo sur le traitement d'appoint menées chez les adultes, aucun signe de dépendance physique ou de syndrome de sevrage associé au brivaracétam n'a été observé. Cependant, comme des effets de type euphorique ont été signalés, même aux doses thérapeutiques, une dépendance psychologique ne peut être exclue.

8.2.1 Effets indésirables observés lors des essais cliniques – Enfants

Le profil d'innocuité du brivaracétam qui a été observé chez les enfants correspondait généralement à celui ayant été relevé chez les adultes, les taux étant plus élevés pour certains effets psychiatriques/troubles comportementaux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles psychiatriques](#)).

L'innocuité à long terme, y compris les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental, chez les patients de moins de 18 ans, n'a pas été évaluée systématiquement.

Il existe des données d'innocuité limitées provenant d'études ouvertes menées chez des enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans. On dispose de données limitées sur le neurodéveloppement chez les enfants de moins de 4 ans. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les nouveau-nés.

Idées et comportements suicidaires

Dans les études ouvertes et non contrôlées à long terme, les idées suicidaires ont été signalées chez 4,7 % des enfants (plus fréquemment chez les adolescents) comparativement à 2,4 % chez les adultes.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Les autres événements indésirables signalés par moins de 1 % des patients présentant des crises d'épilepsie partielles dans l'ensemble des groupes traités par le brivaracétam lors des études cliniques contrôlées par placebo menées auprès d'adultes, qui sont survenus plus fréquemment ou qui étaient plus graves que sous placebo, étaient les suivants :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : neutropénie

Troubles psychiatriques : agressivité, trouble psychotique

L'inclusion à la liste ci-dessus des événements indésirables notés lors d'études comparatives est fondée sur la pharmacologie du brivaracétam, leur fréquence supérieure à celle attendue, leur gravité et la probabilité qu'ils soient associés au brivaracétam.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Psychose/troubles psychotiques

Des cas de troubles psychotiques et d'événements connexes (p. ex. hallucinations, paranoïa, délires, psychose aiguë, comportement psychotique) ont été signalés après la commercialisation du produit chez les patients traités par le brivaracétam avec ou sans médicaments concomitants. Ces événements ont été signalés dans tous les groupes d'âge, y compris les enfants et les personnes âgées. La plupart des patients prenaient des doses quotidiennes de 50 à 200 mg de brivaracétam. Dans certains cas, la réduction de la dose de brivaracétam ou l'arrêt du traitement a entraîné la disparition de l'événement.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Brivaracétam et alcool

Au cours d'une étude sur les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques réalisée chez 18 hommes en bonne santé âgés de 21 à 47 ans, le brivaracétam (en une dose unique de 200 mg) a été administré en concomitance avec de l'éthanol (en perfusion intraveineuse continue durant 5 heures pour atteindre une concentration sanguine d'alcool de 60 mg/100 mL). Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique significative entre le

brivaracétam et l'éthanol n'ait été observée, le brivaracétam a fait significativement augmenter l'altération induite par l'alcool de la fonction psychomotrice, de l'attention et de la mémoire chez les sujets. Comparativement au brivaracétam ou à l'éthanol pris seuls, l'administration concomitante de brivaracétam et d'éthanol a causé une diminution accrue de la vitesse maximale de la saccade oculaire, de la poursuite oculaire, de la capacité d'adaptation des mouvements oculaires et de la vigilance évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA) par rapport aux valeurs initiales, ainsi qu'une augmentation accrue des pertes d'équilibre et du temps de réaction des saccades par rapport au départ. La consommation d'alcool durant le traitement par APO-BRIVARACETAM n'est pas recommandée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Études *in vitro*

Inhibition des enzymes métabolisant le médicament

In vitro, le brivaracétam n'a pas inhibé les isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ou 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le brivaracétam a faiblement inhibé la CYP2C19 et ne devrait causer aucune interaction significative avec les substrats de la CYP2C19 chez l'humain. Le brivaracétam était un inhibiteur de l'époxyde hydrolase ($CI_{50} = 8,2$ micromol/L), ce qui porte à croire qu'il peut inhiber cette enzyme *in vivo*.

Induction des enzymes métabolisant le médicament

À des concentrations pouvant atteindre 10 micromol/L, le brivaracétam n'a pas modifié, ou n'a modifié que légèrement, l'expression de l'ARNm des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 ainsi que de l'époxyde hydrolase. Il est peu probable que le brivaracétam cause l'induction de ces enzymes *in vivo*.

Transporteurs

Le brivaracétam n'est pas un substrat de la P-gp, de la MRP1 ni de la MRP2. Il n'a pas inhibé, ou alors il a inhibé faiblement, les transporteurs BCRP, BSEP, MATE1, MATE2/K, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou P-gp, ce qui donne à penser que le médicament est peu susceptible de les inhiber *in vivo*.

Études sur les interactions médicamenteuses avec les anticonvulsivants :

Les interactions potentielles entre le brivaracétam (de 25 mg à 100 mg, 2 fois par jour) et d'autres anticonvulsivants ont été évaluées dans le cadre d'une analyse regroupée des concentrations plasmatiques du médicament (n = 1 771 sujets) et lors d'une analyse pharmacocinétique de population (n = 1 248 sujets) provenant de l'ensemble des études de phases II et III menées chez les adultes, ainsi que dans une analyse de population sur le rapport exposition-réponse dans le cadre des études de phase III contrôlées par placebo sur le

traitement d'appoint des crises d'épilepsie partielles chez les adultes (n = 1 549 sujets).

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre / dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	EC	<p>L'administration concomitante de carbamazépine et de brivaracétam entraîne :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une diminution de 26 % de la concentration plasmatique de brivaracétam; • une augmentation de la concentration de carbamazépine-époxyde*. <p>Voir également la section sur la carbamazépine ci-dessous.</p>	<p>Aucune modification posologique n'est nécessaire.</p> <p>Le prescripteur doit user de prudence lors de l'instauration du traitement par APO-BRIVARACETAM ou par la carbamazépine et de l'augmentation graduelle de sa dose lorsque les concentrations de l'autre agent ont atteint l'état d'équilibre.</p> <p>Il faut surveiller l'apparition éventuelle de symptômes, d'événements indésirables ou de problèmes de tolérabilité chez le patient.</p> <p>Le prescripteur doit tenir compte des autres médicaments pouvant modifier les concentrations plasmatiques de carbamazépine ou de carbamazépine-époxyde que le patient prend en concomitance.</p>
Clobazam	EC	Aucune donnée	Aucune modification posologique n'est nécessaire.
Clonazépam	EC	Aucune donnée	Aucune modification posologique n'est nécessaire.
Lacosamide	EC	Aucune donnée	Aucune modification posologique n'est nécessaire.

Nom propre / dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Lamotrigine	EC	Aucune influence	Aucune modification posologique n'est nécessaire.
Lévétiracétam	EC	Aucune influence	Aucune modification posologique n'est nécessaire.
Oxcarbazépine	EC	Aucune influence	Aucune modification posologique n'est nécessaire.
Phénobarbital	EC	L'administration concomitante de phénobarbital et de brivaracétam entraîne une diminution de 19 % de la concentration plasmatique de brivaracétam.	Aucune modification posologique n'est nécessaire.
Phénytoïne	EC	L'administration concomitante de phénytoïne et de brivaracétam entraîne : <ul style="list-style-type: none"> • une diminution de 21 % de la concentration plasmatique de brivaracétam; • une augmentation pouvant atteindre 20 % de la concentration plasmatique de la phénytoïne**. 	Aucune modification posologique n'est nécessaire.
Topiramate	EC	Aucune influence	Aucune modification posologique n'est nécessaire.
Acide valproïque	EC	Aucune influence	Aucune modification posologique n'est nécessaire.

Légende : EC = essai clinique

* Le brivaracétam est un inhibiteur réversible de l'époxyde hydrolase, ce qui entraîne une

augmentation de la concentration de carbamazépine-époxyde, un métabolite actif de la carbamazépine. La concentration plasmatique de la carbamazépine-époxyde a connu une augmentation pouvant atteindre 198 % lorsque le brivaracétam a été administré à une dose de 100 mg 2 fois par jour.

** À une dose suprathérapeutique de 400 mg/jour de brivaracétam, une augmentation de 20 % de la concentration plasmatique de phénytoïne a été observée.

Carbamazépine

Le brivaracétam est un inhibiteur modéré réversible de l'époxyde hydrolase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de carbamazépine-époxyde, un métabolite actif de la carbamazépine.

Dans une étude de phase I bilatérale ouverte menée dans un seul centre sur les interactions pharmacocinétiques avec la carbamazépine, 14 jeunes hommes en bonne santé ont reçu de la carbamazépine dont la dose a été augmentée graduellement pour atteindre 600 mg/jour, pendant 35 jours, ainsi que du brivaracétam à raison de 400 mg/jour au cours des 10 derniers jours. Les concentrations plasmatiques ont été mesurées après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre dans le cas du brivaracétam, et au fil du temps dans les cas de la carbamazépine et de la carbamazépine-époxyde. L'administration de la carbamazépine à 600 mg/jour a fait diminuer l'ASC du brivaracétam (dose unique de 200 mg) de 29 % et la C_{max} de 13 % au 22^e jour de l'étude. Aucun autre effet n'a été observé au 35^e jour après l'administration de doses multiples de brivaracétam et de carbamazépine. Aucun ajustement de la dose de brivaracétam n'a été jugé nécessaire. Le brivaracétam à 400 mg/jour n'a pas modifié de façon significative l'exposition à la carbamazépine (ASC_T) ni la C_{max} , mais il a augmenté de 2,6 fois l'exposition à son métabolite, la carbamazépine-époxyde.

Lors de deux études de phase I unilatérales, ouvertes et menées dans un seul centre portant sur les interactions métaboliques, 18 hommes et femmes adultes atteints d'épilepsie recevant un traitement de longue durée par des doses stables de carbamazépine, administrée seule ou en association avec le valproate, ont reçu du brivaracétam à raison d'une dose augmentée graduellement chaque semaine pour atteindre 100 mg/jour, 200 mg/jour et 400 mg/jour, respectivement. Des échantillons plasmatiques de concentration minimale ont été prélevés pour déterminer la concentration de chacune des substances, y compris celles de la carbamazépine-époxyde et de la carbamazépine-diol. Après l'administration de brivaracétam à 200 mg/jour, la carbamazépine-époxyde était 1,98 fois (avec la carbamazépine administrée seule) et 1,78 fois (en association avec le valproate) plus élevée par rapport au départ, ce qui indique que le valproate ne semble pas faire augmenter davantage les concentrations d'époxyde en présence de brivaracétam.

Lors des études contrôlées sur le traitement d'appoint des crises d'épilepsie par le brivaracétam menées chez les adultes, 722 patients au total ont pris diverses doses quotidiennes de carbamazépine (la dose quotidienne médiane était de 800 mg [min. : 200 mg, max. :

1 400 mg]). Dans ces études, la concentration plasmatique de carbamazépine-époxyde était en moyenne 1,37, 1,62 et 1,98 fois supérieure aux valeurs de départ lorsque le brivaracétam a été administré aux doses de 50 mg/jour, de 100 mg/jour et de 200 mg/jour, respectivement. Dans ces études, aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations de carbamazépine-époxyde et les principaux symptômes de toxicité attribuables à ce métabolite, notamment l'ataxie, la diplopie, les étourdissements, le nystagmus et la somnolence. Cependant, le prescripteur doit user de prudence lors de l'instauration du traitement par APO-BRIVARACETAM ou par la carbamazépine et de l'augmentation graduelle de sa dose lorsque les concentrations de l'autre agent ont atteint l'état d'équilibre. Il se doit aussi de surveiller l'apparition éventuelle de symptômes, d'événements indésirables ou de problèmes de tolérabilité chez le patient. Le prescripteur doit également tenir compte des autres médicaments pouvant modifier les concentrations plasmatiques de carbamazépine ou de carbamazépine-époxyde que le patient prend en concomitance.

Études sur les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments :

Contraceptifs oraux

Au cours d'une étude croisée sur les interactions pharmacocinétiques réalisée chez 28 femmes volontaires en bonne santé âgées de 19 à 39 ans, l'administration concomitante de brivaracétam à 100 mg/jour et d'un contraceptif oral renfermant de l'éthinylestradiol (0,03 mg) et du lévonorgestrel (0,15 mg) n'a pas influencé de façon significative la pharmacocinétique du brivaracétam, de l'éthinylestradiol ou du lévonorgestrel.

Lors d'une autre étude croisée sur les interactions pharmacocinétiques menée auprès de 24 femmes volontaires en bonne santé de 20 à 40 ans, l'administration de brivaracétam à 400 mg/jour (2 fois la dose quotidienne maximale recommandée) en concomitance avec un contraceptif oral renfermant de l'éthinylestradiol (0,03 mg) et du lévonorgestrel (0,15 mg) a entraîné une diminution des ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 27 % et de 23 %, respectivement. On ne s'attend pas à ce que cette interaction soit cliniquement significative.

Aucune étude n'a été menée sur les contraceptifs oraux à faible dose.

Rifampine et gemfibrozil

Dans une étude croisée sur les interactions pharmacocinétiques menée dans deux groupes de 26 hommes volontaires en bonne santé d'âge adulte, une dose unique de 150 mg de brivaracétam a été administrée en concomitance avec de la rifampine (600 mg/jour pendant 5 jours), un inducteur puissant du CYP450 agissant notamment sur les isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, ou encore avec du gemfibrozil (1 200 mg/jour pendant 7 jours), un inhibiteur de la CYP2C8 et de la CYP2C9. Le gemfibrozil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du brivaracétam, mais la rifampine a entraîné une diminution de 45 % de l'ASC et de la demi-vie du brivaracétam. La dose d'APO-BRIVARACETAM doit être ajustée lorsque le traitement par la rifampine est instauré ou interrompu. On ne dispose d'aucune

donnée sur les effets du brivaracétam sur la pharmacocinétique de la rifampine ou du gemfibrozil.

Prégabaline

Selon les données regroupées d'études de phases II et III sur l'épilepsie menées chez des adultes, le brivaracétam n'a eu aucune influence sur les concentrations plasmatiques de prégabaline. Il n'existe aucune donnée sur les effets de la prégabaline sur la pharmacocinétique du brivaracétam.

9.5 Interactions médicament-aliment

Brivaracetam est complètement absorbé après son administration par voie orale. Les aliments ne modifient pas le degré d'absorption du brivaracétam.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme précis par lequel le brivaracétam exerce son effet anticonvulsivant chez l'humain est inconnu (voir [Pharmacologie préclinique](#) ci-dessous pour obtenir un exposé des données expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal).

Pharmacologie préclinique

Études sur la liaison aux récepteurs : Le principal mode d'action du brivaracétam semble être lié à sa forte affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique (SV2A) dans le cerveau ($pCl_{50} = 7,1$ et $7,0$ pour les formes relatives au rat et à l'humain, respectivement, comme le démontre le déplacement du radioligand [3H] ucb 30889 sélectif de la SV2A par le brivaracétam incubé avec des protéines membranaires du cerveau de rats et des cellules ovariennes de hamster chinois [CHO] exprimant SV2A, respectivement). L'administration par voie générale de doses de brivaracétam chez la souris a été associée à une occupation importante des récepteurs centraux SV2A, ce qui étaye la participation de cette cible aux propriétés anticonvulsivantes du médicament.

De plus, la liaison du brivaracétam à la SV2A semble sélective, car elle n'a pas (à 10 micromol) provoqué d'inhibition supérieure à 50 % de la liaison à 50 radioligands différents spécifiques à divers récepteurs, systèmes de captation et canaux ioniques. Par conséquent, la liaison à la SV2A semble être le principal mécanisme de l'activité anticonvulsive du brivaracétam. Cependant, le mécanisme précis par lequel le brivaracétam exerce cette activité n'a pas été complètement élucidé.

Pharmacologie préclinique de l'innocuité

Les résultats des études pharmacologiques de l'innocuité réalisées avec le brivaracétam n'ont révélé aucun problème significatif touchant les fonctions du système nerveux central (SNC), cardiovasculaires, respiratoires et gastro-intestinales.

Les résultats obtenus au test de la tige tournante réalisé chez le rongeur portent à croire que le brivaracétam possède une marge d'innocuité relativement large entre les doses qui confèrent une protection contre les crises d'épilepsie et les effets indésirables moteurs aigus dans des modèles de crises d'épilepsie partielles et généralisées chez l'homme. Des signes cliniques liés au SNC (principalement la dépression transitoire du SNC et la diminution de l'activité locomotrice spontanée) ont été observés aux doses élevées administrées par voie orale (à partir de 100 mg/kg) comparativement aux doses actives sur le plan pharmacologique ($DE_{50} \geq 2$ mg/kg par voie i.p.). De plus, le brivaracétam n'a pas affecté l'apprentissage ni la mémoire chez le rat.

In vitro, le brivaracétam n'a pas interféré avec le canal potassique cardiaque humain (hERG) ni les canaux sodiques et calciques à des concentrations atteignant 100 micromol/L dans des cellules HEK293, ce qui indique que le médicament est peu susceptible de modifier la conduction, la dépolarisation et la repolarisation cardiaques. D'après des études réalisées sur des fibres de Purkinje isolées de chiens, il est également peu probable qu'il modifie la durée du complexe QRS, l'intervalle QT, la contractilité cardiaque ou la vitesse de la conduction ventriculaire. Aucun risque significatif d'ordre cardiovasculaire n'a été relevé lors des études pharmacologiques de l'innocuité cardiovasculaire menées *in vivo* chez le chien ou des études de toxicologie portant sur l'administration de doses répétées chez le chien et le singe pendant une période pouvant atteindre 9 mois.

Le seul résultat notable a été relevé lors d'une étude sur les effets respiratoires menée chez des rats mâles, soit un léger raccourcissement des durées de l'expiration et de la relaxation observé aux doses supérieures ou égales à 100 mg/kg, ce qui indique une légère stimulation respiratoire.

Chez les rats mâles, un ralentissement lié à la dose du transit gastro-intestinal et de la vidange gastrique était manifeste suivant l'administration de doses de 300 et de 600 mg/kg; la dose de 100 mg/kg était la dose sans effet observable (DSEO).

Le risque d'abus a été évalué chez le rat; aucun signe de risque significatif d'abus ou de

dépendance n'a été relevé.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours d'études cliniques de confirmation sur le traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles, une corrélation statistiquement significative a été démontrée entre la concentration plasmatique de brivaracétam et la réduction de la fréquence initiale des crises d'épilepsie. La CE₅₀ (concentration plasmatique de brivaracétam correspondant à 50 % de l'effet maximal) a été estimée à 0,57 mg/L. Cette concentration plasmatique est légèrement supérieure à l'exposition médiane obtenue à la suite de l'administration de doses de 50 mg/jour de brivaracétam. L'augmentation de la dose à 100 mg/jour entraîne une réduction additionnelle de la fréquence des crises d'épilepsie, qui atteint un plateau à la dose de 200 mg/jour.

Électrocardiographie

L'effet du brivaracétam sur l'électrophysiologie cardiaque a été évalué au cours d'une étude à double insu, à répartition aléatoire, en groupes parallèles et contrôlée par placebo et témoins positifs, menée chez 184 sujets adultes en bonne santé. Le brivaracétam a été administré à raison de 75 mg 2 fois par jour (150 mg/jour) et de 400 mg 2 fois par jour (800 mg/jour) pendant 7 jours. Le brivaracétam à 75 mg 2 fois par jour n'a pas eu d'effet significatif sur l'intervalle QTcF, la durée de l'intervalle QRS, l'intervalle PR, ni la fréquence cardiaque selon l'évaluation électrocardiographique réalisée le 7^e jour au cours des 12 heures suivant l'administration du médicament. Le traitement par le brivaracétam à la dose supratherapeutique de 400 mg 2 fois par jour a été associé à une baisse de la fréquence cardiaque variation moyenne corrigée en fonction du placebo par rapport au départ de -2 battements par minute [bpm] à -6 bpm) et à un raccourcissement temporaire de l'intervalle QTcF : variation moyenne corrigée en fonction du placebo par rapport à la période de référence de -5,8 ms (IC à 90 % : -9,8 à -1,8), 1,5 heure après l'administration de la dose.

Pharmacodynamie préclinique

Les paramètres pharmacodynamiques primaires du brivaracétam ont été évalués dans une vaste gamme de modèles *in vitro* et *in vivo* de crises d'épilepsie et d'épilepsie.

Bien que seul le traitement à forte dose procure une protection contre les crises d'épilepsie aiguës provoquées par stimulation électrique et par proconvulsivants chez la souris, le brivaracétam offre une protection importante et puissante contre les crises d'épilepsie partielles chez les rongeurs. Les DE₅₀ de 3,5 et de 1,2 mg/kg du brivaracétam administré par voie intrapéritonéale (i.p.) démontrent son effet protecteur contre les crises d'épilepsie avec généralisation secondaire chez les souris totalement prédisposées aux crises d'épilepsie par embrasement suivant une stimulation cornéenne ou une stimulation électrique à 6 Hz. Chez les rats totalement prédisposés aux crises d'épilepsie par stimulation de l'amygdale, le brivaracétam a fait significativement augmenter les courants du seuil convulsif suivant la décharge et du seuil des convulsions généralisées à partir d'une dose de 0,68 mg/kg

administrée par voie i.p. et a montré une DE₅₀ témoignant de son effet protecteur contre les convulsions avec généralisation secondaire, provoquées par une stimulation au-delà du seuil convulsif à une dose de 44 mg/kg administrée par voie i.p. Enfin, des DE₅₀ dont les valeurs dénotaient l'effet protecteur du brivaracétam contre les crises d'épilepsie partielles aiguës suivant une stimulation à 6 Hz chez les souris (4,4 mg/kg par voie i.p.) et contre les crises d'épilepsie avec généralisation secondaire réfractaires à la phénytoïne (68 mg/kg par voie i.p.) chez les souris totalement prédisposées aux crises d'épilepsie par stimulation de l'amygdale ont été observées.

Le brivaracétam a conféré une protection contre les crises généralisées grâce à une inhibition significative des décharges de pointe-ondes spontanées à partir d'une dose 6,8 mg/kg administrée par voie i.p. chez des rats GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg), et sa DE₅₀ de 2,4 mg/kg par voie i.p. dénotait un effet protecteur contre les convulsions cloniques chez les souris sensibles au bruit. Parallèlement, le brivaracétam a également réduit de façon significative le score relatif à la myoclonie et aux convulsions à partir d'une dose de 0,3 mg/kg administrée par voie i.p. dans un modèle de myoclonie hypoxique chez le rat.

10.3 Pharmacocinétique

Le brivaracétam présente une pharmacocinétique linéaire et indépendante du temps, et montre de faibles variations intra-individuelles et inter-individuelles.

Absorption : Après l'administration par voie orale, le brivaracétam est hautement perméable et est absorbé rapidement et complètement. La pharmacocinétique du brivaracétam est proportionnelle à la dose (plage thérapeutique de 10 à 600 mg). Le T_{max} médian des comprimés pris sans aliments est de 1 heure (T_{max} de 0,25 à 3 h). L'administration avec un repas riche en matières grasses a ralenti la vitesse d'absorption du brivaracétam, sans toutefois modifier son degré d'absorption. Lorsque le brivaracétam (comprimé à 50 mg) est administré avec un repas riche en matières grasses, la C_{max} diminue de 37 %, l'atteinte du T_{max} est retardée de 3 heures, et l'ASC est réduite de 5 %.

Distribution : Le brivaracétam se lie faiblement (≤ 20 %) aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution du brivaracétam est de 0,5 L/kg, valeur qui s'approche du volume d'eau corporelle totale. En raison de sa lipophilie favorable (Log P) qui entraîne une perméabilité élevée de la membrane cellulaire, le brivaracétam pénètre rapidement dans le cerveau. Le brivaracétam est rapidement et uniformément distribué dans la majorité des tissus. Chez les rongeurs, le rapport entre la concentration dans le cerveau et celle du plasma s'équilibre rapidement, indiquant une pénétration cérébrale rapide, et s'approche de 1, ce qui indique l'absence de transport actif.

Métabolisme : Le brivaracétam est métabolisé principalement par hydrolyse de la fraction amide pour former l'acide carboxylique correspondant, et secondairement par hydroxylation sur la chaîne latérale propyle.

L'hydrolyse de la fraction amide donnant lieu à la formation du métabolite acide carboxylique (34 % de la dose dans l'urine) fait intervenir des amidases hépatiques et extra-hépatiques. *In vitro*, la voie de l'hydroxylation fait principalement intervenir l'isoenzyme CYP2C19. *In vivo*, la formation du métabolite hydroxylé diminue de 2 ou 10 fois chez les sujets humains porteurs de mutations inefficaces de la CYP2C19, alors que le brivaracétam lui-même augmente de 22 % ou 42 % chez les personnes qui présentent une mutation de l'une ou des deux allèles, respectivement. Par conséquent, l'hydroxylation du brivaracétam est une voie secondaire de biotransformation (faisant intervenir la CYP2C19), et les inhibiteurs de la CYP2C19 sont peu susceptibles d'avoir un effet significatif sur le brivaracétam. Un autre métabolite (le métabolite acide hydroxylé) est principalement créé par hydroxylation de la chaîne latérale propyle sur le métabolite acide carboxylique (surtout par la CYP2C9). Les 3 métabolites sont inactifs sur le plan pharmacologique.

Élimination : Le brivaracétam est principalement éliminé par voie métabolique et par excrétion dans l'urine. Plus de 95 % de la dose, y compris les métabolites, est excrétée dans l'urine dans les 72 heures suivant l'administration. L'excrétion fécale compte pour moins de 1 % de la dose administrée. Moins de 10 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. La demi-vie plasmatique terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 9 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) : Une étude de pharmacocinétique multicentrique, ouverte et à un seul groupe, comportant une période d'évaluation de 3 semaines et une augmentation de la dose en 3 étapes fixes, faisant appel à la solution orale de brivaracétam, a été menée chez 99 enfants atteints d'épilepsie âgés de 1 mois à moins de 16 ans, dont 59 ayant au moins 4 ans et ayant contribué aux concentrations plasmatiques mesurées. Le brivaracétam a été administré à des doses hebdomadaires croissantes 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 corporel et n'ont pas franchi les seuils maximums de 50 mg/jour, de 100 mg/jour et de 200 mg/jour. Chez ces patients, les concentrations plasmatiques du médicament se sont révélées proportionnelles à la dose. Un schéma posologique basé sur le poids est nécessaire pour que les expositions au brivaracétam atteintes chez les enfants de 4 ans à moins de 18 ans soient semblables à celles observées chez les adultes traités aux doses efficaces de brivaracétam (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La clairance plasmatique estimée, normalisée en fonction du poids, est de 0,080 L/h/kg, de 0,073 L/h/kg et de 0,064 L/h/kg chez les enfants pesant 20 kg, 30 kg et 50 kg, respectivement. En comparaison, la valeur estimée chez les patients adultes (70 kg) est de 0,051 L/h/kg. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les nouveau-nés.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans une étude réalisée auprès de 15 sujets âgés (de 65 à 79 ans, présentant une clairance de la créatinine se situant entre 53 et 98 mL/min/1,73 m²) qui ont reçu le brivaracétam à raison de 400 mg/jour (200 mg 2 fois par jour), la demi-vie plasmatique du brivaracétam s'établissait à 7,9 heures dans le groupe âgé de 65 à 75 ans et à 9,3 heures

chez les sujets de plus de 75 ans. À l'état d'équilibre, la C_{max} a augmenté de 47 % et l'ASC a diminué de 13 % comparativement aux valeurs obtenues avec l'administration d'une dose unique. La clairance plasmatique du brivaracétam à l'état d'équilibre était légèrement inférieure (0,76 mL/min/kg) à celle observée chez les témoins jeunes en bonne santé (0,83 mL/min/kg). Aucune modification posologique n'est nécessaire.

Sexe : Il n'existe aucune différence entre les sexes quant à la pharmacocinétique du brivaracétam.

Origine ethnique : Environ 74 % des patients qui ont pris part aux études comparatives sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez l'adulte étaient de race blanche. Une analyse pharmacocinétique menée dans la population qui visait à comparer les patients de race blanche (n = 904) et les patients qui n'étaient pas de race blanche (n = 344) n'a révélé aucune différence significative en ce qui concerne la pharmacocinétique.

Insuffisance hépatique : Une étude de pharmacocinétique sur l'administration d'une dose unique de 100 mg menée chez des sujets adultes atteints de cirrhose hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh) a démontré que l'exposition au brivaracétam a augmenté de 50 %, de 57 % et de 59 %, respectivement, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et grave, comparativement aux témoins en bonne santé appariés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale : Une étude réalisée chez des sujets adultes atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m² ne nécessitant pas de dialyse) a révélé que l'ASC plasmatique du brivaracétam (dose unique de 200 mg) a légèrement augmenté (+21 %) comparativement à celle observée chez les témoins en bonne santé, alors que l'ASC des métabolites acide, hydroxylé et hydroxyacide a été 3, 4 et 21 fois supérieure, respectivement. La clairance rénale de ces métabolites était environ 10 fois inférieure. Des études non cliniques ont été effectuées dans le but de caractériser l'innocuité du métabolite hydroxyacide; celles-ci n'ont révélé aucun problème d'innocuité.

Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation du brivaracétam chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante, car ces patients ont été exclus des études cliniques sur l'épilepsie précédant la commercialisation du médicament.

Le brivaracétam n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à température ambiante de 15°C à 30 °C.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

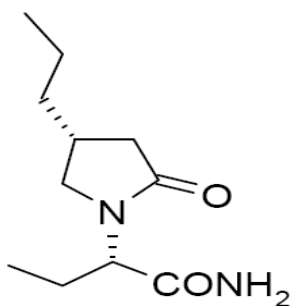
Substance pharmaceutique

Nom propre : brivaracétam

Nom chimique : (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl] butanamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₁H₂₀N₂O₂ 212,29 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le brivaracétam est une poudre blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, une solution tampon (pH 1,2, 4,5 et 7,4), l'éthanol, le méthanol et l'acide acétique glacial. Il est très soluble dans l'acétonitrile et l'acétone et soluble dans le toluène. Il est très légèrement soluble dans le n-hexane. Le point de fusion du brivaracétam se situe à 76,38 °C. La rotation optique spécifique est $[\alpha]_D^{25} : -60,57^\circ$ (c = 1 dans le méthanol).

14 ESSAIS CLINIQUES

APO-BRIVARACETAM (brivaracétam) en comprimés à 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg a rempli les critères de dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques, comparativement au produit de référence canadien, soit BRIVLERA® (brivaracétam) en comprimés à 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg (UCB Canada Inc.).

14.1 Essais cliniques par indication

Adultes

Tableau 5 : Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'épilepsie

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude 1	Étude de phase III, à double insu, en groupes parallèles, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Doses fixes attribuées aléatoirement : BRV à 20, 50 ou 100 mg/jour Doses permises pour le recul : BRV à 20 ou 50 mg/jour; placebo Placebo Comprimé oral Maximum de 14 semaines <u>Période initiale :</u> 8 semaines <u>Période de traitement :</u> 12 semaines Période de réduction graduelle de la dose : 2 semaines Sevrage jusqu'à la visite d'évaluation de l'innocuité : 2 semaines	399 (1 sujet a été exclu de la population en intention de traiter)	37,2 ans (16,2-71,1)	227 M / 171 F
Étude 2	Étude de phase III, à double insu, en groupes parallèles, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Doses fixes attribuées aléatoirement : BRV à 5, 20 ou 50 mg/jour Doses permises pour le recul : BRV à 5 ou 20 mg/jour; placebo Placebo Comprimé oral Maximum de 13 semaines <u>Période initiale :</u> 8 semaines <u>Période de traitement :</u> 12 semaines Période de réduction graduelle de la dose : 1 semaine Sevrage jusqu'à la visite d'évaluation de l'innocuité :	400 (4 sujets ont été exclus de la population en intention de traiter)	38,1 ans (14,4-69,9)	195 M / 201 F

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
		2 semaines			
Essai 3	Étude de confirmation du traitement de phase III, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Doses fixes attribuées aléatoirement : BRV à 100 ou 200 mg/jour Doses utilisées durant la période de réduction graduelle : BRV à 20, 50, 100 ou 150 mg/jour Comprimé oral Maximum de 16 semaines <u>Période initiale</u> : 8 semaines <u>Période de traitement</u> : 12 semaines Période de réduction graduelle de la dose : ≥ 4 semaines Sevrage jusqu'à la visite finale d'évaluation de l'innocuité : 2 semaines	768	39,5 ans (16-80)	372 M / 396 F

BRV = brivaracétam

L'efficacité du brivaracétam comme traitement d'appoint des crises d'épilepsie partielles a été établie lors de 3 études multicentriques à dose fixe, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo (études 1, 2 et 3) auxquelles ont participé 1 558 patients au total (1 099 patients ont été exposés au brivaracétam et 459 patients ont reçu le placebo). L'âge moyen des patients était de 38,3 ans. La fréquence médiane des crises d'épilepsie au début de l'étude était de 9,0 crises par 28 jours. Dans les 3 études, la durée moyenne de l'épilepsie variait de 22 à 24 ans.

Les patients présentaient des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire, et leur état n'était pas adéquatement maîtrisé malgré la prise de 1 à 2 anticonvulsivants en concomitance. Dans les études 1 et 2, environ 80 % des patients prenaient 2 anticonvulsivants en concomitance, alors que dans l'étude 3, 71 % des patients prenaient 2 anticonvulsivants en concomitance avec ou sans traitement par stimulation du nerf vague. Les anticonvulsivants le plus fréquemment utilisés dans les 3 études étaient la carbamazépine (41 %), la lamotrigine (25 %), le valproate (21 %), l'oxcarbazépine (16 %), le topiramate (14 %), la phénytoïne (10 %) et le lévétiracétam (10 %). Les patients sous lévétiracétam étaient exclus

de l'étude 3.

Toutes les études comportaient une période initiale de 8 semaines au cours de laquelle les patients devaient présenter au moins 8 crises d'épilepsie partielles. La période initiale était suivie d'une période de traitement de 12 semaines. Comme aucune période d'augmentation graduelle de la dose n'était prévue dans ces études, les patients ont entrepris le traitement à une dose fixe qu'ils ont continué de recevoir pendant toute la durée des études. Dans les études 1 et 2, la dose du médicament à l'étude pouvait être réduite 1 fois (option de recul) si nécessaire, pour des raisons de tolérabilité (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). Aucun recul n'était permis dans l'étude 3.

L'étude 1 visait à comparer les doses de 50 et de 100 mg/jour de brivaracétam et un placebo. L'étude 2 visait à comparer la dose de 50 mg/jour de brivaracétam et un placebo. L'étude 3 visait à comparer les doses de 100 et de 200 mg/jour de brivaracétam et un placebo. Toutes les doses quotidiennes ont été administrées en 2 prises égales. Dans les 3 études, les taux de patients ayant terminé les études dans les groupes placebo et brivaracétam à 50 mg/jour, à 100 mg/jour et à 200 mg/jour étaient respectivement de 94,7 %, 91,3 %, 90,1 % et 90,4 %.

Résultats des études

Lors de l'étude 1, le traitement n'a pas entraîné d'effet statistiquement significatif à la dose de 50 mg/jour. Dans la même étude, l'effet de 100 mg/jour était essentiellement significatif. Au cours de l'étude 2, la dose de 50 mg/jour a entraîné un effet thérapeutique significatif sur le plan statistique. Dans le cas de l'étude 3, les doses de 100 mg/jour et de 200 mg/jour ont montré un effet thérapeutique statistiquement significatif comparativement au placebo (voir le [tableau 6](#)). La dose de 200 mg/jour ne s'est pas révélée plus efficace que la dose de 100 mg/jour.

Tableau 6 : Pourcentage médian de réduction de la fréquence totale des crises partielles sur 28 jours et proportion de patients chez qui la fréquence des crises d'épilepsie a été réduite d'au moins 50 % entre le début de l'étude et la fin de la phase de traitement à double insu (population en intention de traiter)

Étude	Résultats quant à l'efficacité	Anticonvulsivants + placebo	Anticonvulsivants + brivaracétam		
			50 mg/jour	100 mg/jour	200 mg/jour
1	n	100	99	100	
	Réduction médiane en pourcentage par rapport aux valeurs de départ (%)	17,0	26,8 (p = 0,092)	32,5 ⁽¹⁾ (p = 0,004)	~
	Taux de réponse à 50 %**	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽¹⁾ (p = 0,023)	~
2	n	96	101		

Étude	Résultats quant à l'efficacité	Anticonvulsivants + placebo	Anticonvulsivants + brivaracétam		
			50 mg/jour	100 mg/jour	200 mg/jour
	Réduction médiane en pourcentage par rapport aux valeurs de départ (%)	17,8	30,5* (p = 0,003)	~	~
	Taux de réponse à 50 %**	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
3	n	259		252	249
	Réduction médiane en pourcentage par rapport aux valeurs de départ (%)	17,6	~	37,2* (p < 0,001)	35,6* (p < 0,001)
	Taux de réponse à 50 %**	21,6	~	38,9* (p < 0,001)	37,8* (p < 0,001)

n = patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude

~ Dose non étudiée.

* Statistiquement significatif.

** Taux de réponse : pourcentage de sujets chez qui la fréquence des crises d'épilepsie partielles sur 28 jours a été réduite d'au moins 50 % entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement

(1) Le paramètre d'évaluation principal de l'étude 1 n'a pas atteint le seuil de signification statistique selon la procédure d'évaluation séquentielle, qui nécessitait l'atteinte du seuil de signification statistique de 0,050 comparativement au placebo dans le cas du brivaracétam à 50 mg/jour avant que la dose de 100 mg/jour de brivaracétam soit évaluée. L'effet de la dose de 100 mg/jour était essentiellement significatif.

Dans les 3 études cliniques, 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) et 4,0 % (10/249) des patients traités par le brivaracétam à raison de 50 mg/jour, de 100 mg/jour et de 200 mg/jour, respectivement, n'ont présenté aucune crise d'épilepsie durant la période de traitement de 12 semaines comparativement à 0,5 % (2/418) des patients sous placebo.

Aucune différence significative entre les sexes n'a été relevée quant à la maîtrise des crises d'épilepsie. Les données relatives à la race étaient limitées (environ 28 % des patients n'étaient pas de race blanche).

Traitement par le lévétiracétam

Au cours des études 1 et 2 visant à évaluer les doses de 50 mg et de 100 mg par jour de brivaracétam, environ 20 % des patients prenaient du lévétiracétam en concomitance. Bien que ces études ne possédaient pas la puissance nécessaire pour évaluer cette association de médicaments et que le nombre de sujets était limité, aucun bienfait n'a été observé par rapport au placebo lorsque le brivaracétam a été ajouté au traitement par le lévétiracétam.

Les patients qui prenaient du lévétiracétam en concomitance ont été exclus de l'étude 3, qui portait sur l'évaluation du brivaracétam à 100 mg et à 200 mg par jour. Environ 54 % des patients ayant pris part à cette étude avaient déjà été exposés au lévétiracétam.

Patients pédiatriques

Adolescents et enfants \geq 4 ans

L'efficacité du brivaracétam comme traitement d'appoint des crises d'épilepsie partielles chez les adolescents et les enfants de plus de 4 ans a été établie par extrapolation, selon une approche de pharmacocinétique de population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

À la suite de l'administration à court terme du médicament, la dose maximale non mortelle administrée par voie orale chez le rat était supérieure ou égale à 1 000 mg/kg, car la dose de 2 000 mg/kg n'a pas été jugée tolérable. La dose sans effet a été établie à 500 mg/kg (chez les deux sexes) en raison de l'absence de signes cliniques.

Toxicité à long terme

Le risque de toxicité du brivaracétam a été étudié lors de l'administration de doses répétées : par la voie orale pendant 3 mois chez la souris, jusqu'à 6 mois chez le rat et le chien et pendant 9 mois chez le singe, ainsi que par perfusion intraveineuse jusqu'à 4 semaines chez le rat et le chien.

Le foie était le principal organe cible et il s'est révélé sensible à divers degrés selon les espèces. Le chien a montré la plus forte sensibilité; une fois le seuil d'exposition générale au

brivaracétam atteint, la marge d'innocuité du médicament était nulle. Les modifications hépatiques indésirables observées chez cet animal étaient caractérisées par des dépôts de porphyrine dans les hépatocytes, les canalicules biliaires et les cellules de Kupffer (porphyrie), accompagnés d'une hausse des biomarqueurs plasmatiques (taux élevés d'ALAT, d'ASAT, de phosphatase alcaline, de GGT, de SDH, de 5'nucléotidase et d'acides biliaires), de signes histopathologiques de fibrose centrolobulaire, d'une hyperplasie des cellules ovales ou des canaux biliaires, d'une nécrose isolée des hépatocytes, d'une inflammation centrolobulaire et de concrétions dans la lumière de la vésicule biliaire. Selon les données relatives à un composé analogue causant des effets hépatiques comparables, la sensibilité élevée du chien à l'hépatotoxicité pourrait être liée à la formation d'un métabolite réactif relativement spécifique de l'espèce.

Des modifications hépatiques se sont également manifestées chez la souris, dont une hypertrophie hépatocellulaire accompagnée, chez les mâles, d'une nécrose isolée des hépatocytes et d'une activité accrue des aminotransférases plasmatiques et de la glutamate-déshydrogénase, aux doses de 675 et de 1 000 mg/kg/jour. La dose de 450 mg/kg/jour a été considérée comme la dose sans effet nocif observé (DSENO), à laquelle l'exposition générale au brivaracétam était environ 2 fois supérieure à celle relevée à la dose maximale recommandée chez l'humain. Ces manifestations histopathologiques, de même que l'apparition de la lipofuscine (un pigment) dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer, ont également été principalement observées chez les souris mâles exposées de façon chronique à toutes les doses de brivaracétam pendant 2 ans (étude sur le pouvoir cancérogène).

Chez le rat, une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire est apparue à toutes les doses. Cependant, aucune modification hépatique indésirable n'a été observée à la suite de l'administration prolongée (6 mois) du brivaracétam donnant lieu à une exposition jusqu'à 8 fois supérieure à celle obtenue à la dose maximale recommandée de 200 mg/jour chez l'humain. Des dépôts de lipofuscine, de bile et de porphyrine (pigment) dans les canaux biliaires, une hyperplasie minime des canaux biliaires et une inflammation péribiliaire ont été observés chez le rat, mais seulement après l'administration à court terme (4 semaines) du brivaracétam à des doses supérieures ou égales à la dose maximale tolérée ($\geq 1\ 000$ mg/kg/jour).

Aucune modification hépatique indésirable n'a été observée chez le singe après l'administration de brivaracétam. L'exposition au médicament était jusqu'à 42 fois supérieure à l'exposition moyenne chez l'humain à la dose clinique de 200 mg/jour.

Génotoxicité

D'après l'évaluation des épreuves *in vitro* menées sur des bactéries (test d'Ames) ou des cellules de mammifères (test sur lymphome de souris, recherche d'aberrations chromosomiques dans les cellules CHO) et des épreuves *in vivo* effectuées chez les rats (test du micronoyau effectué sur de la moelle osseuse) et les souris (souris Muta^{MC}), le brivaracétam n'est pas considéré comme génotoxique).

Cancérogénicité

Des études sur le pouvoir carcinogène du brivaracétam ont été réalisées chez la souris à des doses de 400, de 550 et de 700 mg/kg/jour administrées pendant 104 semaines et, chez le rat, à des doses de 150, de 230, de 450 et de 700 mg/kg/jour également administrées pendant 104 semaines. Chez la souris, une fréquence accrue de tumeurs hépatiques (adénome et carcinome hépatocellulaires) a été relevée chez les mâles aux doses moyenne et élevée; l'exposition générale (ASC) au brivaracétam à la dose sans effet (400 mg/kg/jour) était à peu près égale à l'exposition observée à la dose maximale recommandée chez l'humain (200 mg/jour). On estime que les tumeurs hépatiques sont attribuables à des effets pléiotropiques touchant le foie, notamment l'hypertrophie hépatocellulaire et l'induction d'enzymes microsomiales; ce mode d'action est comparable à celui du phénobarbital, et il est peu probable qu'il soit pertinent chez l'humain. Chez le rat, on a observé une hausse de la fréquence des tumeurs thyroïdiennes aux doses supérieures ou égales à 230 mg/kg/jour – ces tumeurs étant jugées secondaires à l'induction des enzymes hépatiques et non pertinentes chez l'humain – ainsi qu'une augmentation de la fréquence des thymomes bénins (tumeurs du thymus) chez les femelles qui ont reçu la dose élevée. Dans les cas d'apparition de thymomes, l'exposition générale à la dose sans effet (450 mg/kg/jour) était environ 9 fois supérieure à celle relevée à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucun effet sur la fertilité n'a été relevé chez les rats mâles et femelles qui ont reçu le brivaracétam (doses de 100, 200 ou 400 mg/kg/jour administrées par voie orale) avant et pendant l'accouplement et jusqu'au 6^e jour de la gestation chez les rates. D'après des données de toxicocinétique obtenues lors d'une étude visant à évaluer l'administration de doses répétées chez le rat, les marges d'exposition sont estimées être au moins 6 à 13 fois supérieures, chez le rat mâle et la rate respectivement, à celle obtenue à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Au cours d'études sur le développement embryofœtal, le brivaracétam a été administré par voie orale à des rates à raison de 150, de 300 et de 600 mg/kg/jour et à des lapines à raison de 30, de 60, de 120 et de 240 mg/kg/jour durant la période d'organogenèse. Le brivaracétam ne s'est pas révélé tératogène.

Il a causé une toxicité maternelle à la dose maximale évaluée de 600 mg/kg/jour, mais aucune toxicité embryofœtale chez le rat jusqu'à cette dose; l'exposition plasmatique (ASC) était 32 fois supérieure à celle observée à la dose maximale de 200 mg/jour recommandée chez l'humain. À 240 mg/kg/jour, dose toxique chez la mère, le brivaracétam a causé des effets toxiques sur le développement comprenant une augmentation des pertes suivant l'implantation, une diminution du poids fœtal et une hausse de la fréquence des anomalies fœtales légères et des variantes liées au degré d'ossification chez le lapin. L'exposition générale à la dose sans effet (120 mg/kg/jour) était 8 fois supérieure à l'ASC observée à la dose

maximale recommandée chez l'humain (200 mg/jour).

Lorsque le brivaracétam (150, 300 ou 600 mg/kg/jour) a été administré par voie orale à des rates durant la gestation, la parturition et la lactation, on a observé une diminution du gain de poids chez les ratons à la plus forte dose, ainsi qu'une légère augmentation de l'âge au moment de l'atteinte de la perméabilité vaginale et une faible activité locomotrice. La dose sans effet toxique sur le développement prénatal et postnatal du rat (300 mg/kg/jour) était associée à une ASC des concentrations plasmatiques maternelles de brivaracétam environ 7 fois supérieure à celle qui a été observée chez l'humain à la dose maximale recommandée.

À la suite de l'administration de brivaracétam marqué au ^{14}C à des rats, le brivaracétam ou ses métabolites ont facilement traversé la barrière placentaire, et les taux de radioactivité mesurés dans le sang de la mère étaient similaires à ceux relevés dans le fœtus, le placenta et le liquide amniotique. Le brivaracétam ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait des rates en lactation après l'administration d'une dose radioactive unique, le rapport lait/plasma moyen se situant près de 1.

Les effets indésirables possibles de l'administration par voie orale et à long terme du brivaracétam sur la croissance et le développement des nouveau-nés ont été évalués chez des ratons et des chiots, à partir du 4^e jour suivant leur naissance. Chez les ratons, la plus forte dose évaluée, 600 mg/kg/jour, a entraîné des décès, des signes cliniques, une diminution du poids corporel, un retard de la maturation sexuelle chez les mâles, une hypertrophie hépatocellulaire et un poids cérébral moindre. La dose sans effet associée à tous les effets indésirables, à l'exception de la diminution du poids cérébral, s'établissait à 300 mg/kg/jour, dose à laquelle l'exposition au brivaracétam était de 3 à 9 fois supérieure à celle observée à la dose maximale recommandée chez l'humain. Aucune dose sans effet n'a été établie quant à la diminution du poids cérébral. Cependant, à la dose faible et à la dose moyenne, les différences comparativement aux témoins étaient légères ($\leq 6,5\%$). Quelle que soit la dose, aucun effet indésirable n'a été observé sur le comportement, l'apprentissage et la mémoire ni en ce qui concerne les altérations microscopiques, qui ont fait l'objet d'une évaluation histopathologique exhaustive du cerveau. Chez le chiot, la dose de 100 mg/kg/jour a provoqué une hépatotoxicité comparable à celle observée chez les animaux adultes. Aucun effet indésirable touchant la croissance, la densité ou la robustesse osseuse, le cerveau (y compris le poids cérébral) et les évaluations neurocomportementales et neuropathologiques n'a été signalé. Une exposition comparable au brivaracétam a été obtenue chez les animaux adultes et les jeunes à la dose sans effet nocif observé (DSENO), sauf au 4^e jour suivant la naissance où l'exposition chez les jeunes était plus élevée que chez les adultes. D'après les effets toxiques hépatiques observés à la dose de 100 mg/kg/jour, la dose de 30 mg/kg/jour a été estimée être une DSENO à laquelle l'exposition générale au brivaracétam était légèrement supérieure à celle relevée à la dose maximale recommandée chez l'humain.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1) BRIVLERA^{MD} (comprimés de brivaracétam, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg,

solution orale de brivaracétam, 10 mg/mL et injection de brivaracétam, 10 mg/mL),
contrôle pour la soumission 276673, Monographie de produit, UCB Canada Inc. (06
décembre 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-BRIVARACETAM

Comprimés de brivaracétam

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-BRIVARACETAM** et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre maladie et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-BRIVARACETAM**.

Pour quoi utilise-t-on APO-BRIVARACETAM?

APO-BRIVARACETAM est utilisé chez les adultes, adolescents et les enfants ≥ 4 ans atteints d'épilepsie pour traiter les crises d'épilepsie partielles en association avec d'autres anticonvulsivants (médicaments contre l'épilepsie).

Comment APO-BRIVARACETAM agit-il?

APO-BRIVARACETAM agit dans le cerveau pour empêcher la propagation des crises épileptiques. La manière exacte par laquelle APO-BRIVARACETAM agit pour traiter les crises d'épilepsie partielles demeure inconnue.

Quels sont les ingrédients d'APO-BRIVARACETAM?

Ingrédients médicinaux : brivaracétam

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune (25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg), oxyde de fer noir (25 mg, 75 mg, 100 mg), oxyde de fer rouge (50 mg, 75 mg), polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

APO-BRIVARACETAM est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg

N'utilisez pas APO-BRIVARACETAM si :

- vous êtes allergique au brivaracétam ou à n'importe lequel des ingrédients du brivaracétam (énumérés dans la section [Quels sont les ingrédients d'APO-](#)

BRIVARACETAM?)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-BRIVARACETAM, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà présenté une éruption cutanée ou une réaction inhabituelle lors de la prise d'APO-BRIVARACETAM ou de tout autre anticonvulsivant;
- vous souffrez, ou avez souffert, de dépression ou de troubles de l'humeur, ou vous avez, ou avez déjà eu, des idées ou des comportements suicidaires;
- vous avez des problèmes de foie. Votre professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes allergique au lactose. Les comprimés APO-BRIVARACETAM contiennent du lactose;
- **êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. Vous ne devez prendre l'APO-BRIVARACETAM durant la grossesse que sur l'avis de votre médecin;**
- **Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par APO-BRIVARACETAM, demandez à votre professionnel de la santé de participer au *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* (registre nord-américain sur l'usage des anticonvulsivants durant la grossesse). Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des anticonvulsivants durant la grossesse. Vous pouvez vous y inscrire en appelant le 1-888-233-2334 (sans frais). Des renseignements sur le registre sont également offerts sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>;**
- **allaitez ou prévoyez d'allaiter. L'APO-BRIVARACETAM passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous devez prendre l'APO-BRIVARACETAM ou allaiter, mais pas les deux.**

Autres mises en garde à connaître :

- **Apparition ou aggravation de troubles émotionnels :** Un petit nombre de personnes traitées par des anticonvulsivants tels qu'APO-BRIVARACETAM ont songé à s'infliger du mal ou à se suicider. Si vous avez l'une de ces pensées à tout moment, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.
- **Réactions cutanées graves :** De graves réactions allergiques cutanées peuvent être causées par les anticonvulsivants. Si vous présentez une éruption cutanée accompagnée de fièvre à n'importe quel moment du traitement, consultez immédiatement un médecin. L'éruption cutanée peut se manifester par une desquamation (peau qui pèle), des démangeaisons, de la rougeur et des cloques ou ampoules sur les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, et s'accompagner d'autres symptômes comme le mal de gorge, l'enflure des ganglions, la douleur aux articulations ou de problèmes touchant le foie, les reins, le cœur, les poumons ou d'autres organes.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines :** APO-BRIVARACETAM peut causer des étourdissements et de la somnolence et nuire à la coordination. Vous ne devez pas conduire un véhicule, ni faire fonctionner de la machinerie, ni effectuer d'autres activités dangereuses tant que vous ne connaissez pas les effets d'APO-BRIVARACETAM sur vous.
- **Réactions allergiques graves :** La prise d'APO-BRIVARACETAM peut avoir des effets négatifs sur votre peau ou sur d'autres parties de votre corps comme votre foie, vos reins, votre cœur ou les cellules de votre sang. Ces réactions allergiques peuvent mettre la vie en danger et peuvent causer la mort. Obtenez des soins médicaux immédiatement si vous avez: de la fièvre, une éruption cutanée grave, de l'urticaire, des ganglions lymphatiques enflés, une enflure du visage, une sensation de grippe, un jaunissement de la peau ou des yeux, un essoufflement, un gonflement des jambes, une toux sèche, douleur ou serrement à la poitrine, uriner moins souvent, moins d'urine ou urine foncée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments et produits suivants peuvent interagir avec APO-BRIVARACETAM :

- Rifampine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections.
- Autres anticonvulsivants, y compris la carbamazépine la phénytoïne, et le phénobarbital.
- Alcool. Vous devez vous abstenir de boire de l'alcool durant le traitement par APO-BRIVARACETAM. APO-BRIVARACETAM peut amplifier les effets de l'alcool.

Comment prendre APO-BRIVARACETAM?

- Prenez toujours APO-BRIVARACETAM exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- **N'arrêtez pas de prendre APO-BRIVARACETAM sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.** L'arrêt soudain d'APO-BRIVARACETAM peut causer des problèmes très graves, dont des crises d'épilepsie qui n'arrêtent pas. Votre professionnel de la santé décidera de la durée de votre traitement.
- Avalez les comprimés APO-BRIVARACETAM entiers avec un verre d'eau. Ils ne doivent pas être écrasés ni mâchés. Les comprimés APO-BRIVARACETAM peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

Dose habituelle chez l'adulte, chez les enfants (âgés de 4 ans et plus) et les adolescents pesant 50 kg ou plus :

- La dose initiale recommandée chez les adultes est de 50 mg 2 fois par jour (100 mg/jour).
- La dose initiale recommandée chez les enfants et les adolescents pesant 50 kg ou plus est

de 25 mg 2 fois par jour (50 mg/jour).

- La dose peut être modifiée pour s'établir entre 25 mg 2 fois par jour (50 mg/jour) et 100 mg 2 fois par jour (200 mg/jour) et doit être prise le matin et le soir, à peu près aux mêmes heures chaque jour.
- La dose maximale est de 100 mg 2 fois par jour (200 mg/jour).

Dose habituelle chez les enfants (âgés de 4 ans et plus) et les adolescents pesant moins de 50 kg :

- Votre professionnel de santé décidera de la dose adéquate pour votre enfant, en fonction de son poids.

Surdose :

Vous pourriez ressentir des étourdissements et de la somnolence.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-BRIVARACETAM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'APO-BRIVARACETAM, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Prenez la prochaine dose au moment où vous la prendriez normalement. Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, demandez à votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-BRIVARACETAM?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-BRIVARACETAM. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Somnolence/endormissement
- Sentiment de fatigue/fatigue
- Maux de tête
- Étourdissements
- Manque de coordination
- Nausées, vomissements
- Irritabilité

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>PEU FRÉQUENT</p> <p>Apparition ou aggravation de troubles émotionnels : pensées suicidaires ou volonté de vous faire du mal;</p> <p>symptômes psychotiques tels qu'hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas), délires (pensées ou croyances fausses ou étranges) et comportement inhabituel</p>		✓	✓
<p>RARE</p> <p>Réaction allergique : enflure de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée</p>			✓
<p>RARE</p> <p>Bronchospasme et œdème de Quincke : réactions allergiques graves se manifestant par : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, inconfort ou serrement à la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience</p>			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactions allergiques cutanée graves : toute combinaison de l'un ou l'autre des signes ou symptômes suivants : éruption cutanée qui démange, rougeurs, formation de cloques et desquamation touchant la peau ou l'intérieur des lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles d'enflure des ganglions, douleur articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée.			
FRÉQUENCE INCONNUE Réactions allergiques de type « DRESS » (réactions cutanées graves pouvant toucher plus d'un organe) : fièvre, éruption cutanée grave, urticaire, ganglions lymphatiques enflés, enflure du visage, sensation d'avoir la grippe, peau ou yeux jaunes, essoufflement, enflure des jambes, toux sèche, douleur ou inconfort dans la poitrine, envies d'uriner moins fréquentes, quantité plus faible d'urine ou urine foncée.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez APO-BRIVARACETAM à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-BRIVARACETAM :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9

Dernière révision : 10 septembre 2024