FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brabela 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Brabela 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Brabela 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Brabela 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Brabela 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Brabela 10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de brivaracetam.

Brabela 25 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de brivaracetam.

Brabela 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de brivaracetam.

Brabela 75 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de brivaracetam.

Brabela 100 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de brivaracetam.

Excipiente(s) con efecto conocido
Brabela 10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 39,57 mg de lactosa.

Brabela 25 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 98,93 mg de lactosa.

Brabela 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 197,85 mg de lactosa.

Brabela 75 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 296,78 mg de lactosa.

Brabela 100 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 395,70 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Brabela 10 mg comprimidos recubiertos con película

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos (de 5,5 mm de diámetro), biconvexos, grabados con "10" en una cara y lisos en la otra.

Brabela 25 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película, grises, ovalados (de 8,9 mm x 5,0 mm), biconvexos, grabados con "25" en una cara y lisos en la otra.

Brabela 50 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, ovalados (de 11,7 mm x 6,5 mm), biconvexos, grabados con "50" en una cara y lisos en la otra.

Brabela 75 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película, de color morado, ovalados (de 13,0 mm x 7,3 mm), biconvexos, grabados con "75" en una cara y lisos en la otra.

Brabela 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, de color gris verdoso, ovalados (de 14,5 mm x 8,1 mm), biconvexos, grabados con "100" en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Brabela está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad con epilepsia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El médico debe prescribir la formulación y concentración más apropiadas según el peso y la dosis.

La posología recomendada para adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años se resume en la siguiente tabla. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, con 12 horas de diferencia aproximadamente.

Dosis inicial recomendada	**Dosis de mantenimiento recomendada**	**Intervalo de dosis terapéutico***
Adolescentes y niños a partir de 50 kg de peso, y adultos		
50 mg/día (o 100 mg/día)**	100 mg/día	50 - 200 mg/día
Adolescentes y niños de entre 20 kg y menos de 50 kg de peso		
1 mg/kg/día (hasta 2 mg/kg/día)**	2 mg/kg/día	1 – 4 mg/kg/día
Niños de entre 10 kg y menos de 20 kg de peso		
1 mg/kg/día (hasta 2,5 mg/kg/día)**	2,5 mg/kg/día	1 – 5 mg/kg/día

* En función de la respuesta de cada paciente, la dosis puede ajustarse dentro de este rango de dosis eficaz.
** En función de la evaluación del médico sobre la necesidad de controlar las convulsiones.

Adultos

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis frente a los posibles efectos adversos. La dosis se puede ajustar en función de la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis eficaz de 50 mg/día a 200 mg/día.

Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con 100 mg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 100 mg/día. En función de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 50 mg/día a 200 mg/día.

Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con dosis de hasta 2 mg/kg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 mg/kg/día. En función de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 1 mg/kg/día a 4 mg/kg/día.

Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg/día. Brivaracetam se puede iniciar también con dosis de hasta 2,5 mg/kg/día según la evaluación del médico de la necesidad de control de la crisis. La dosis de mantenimiento recomendada es de 2,5 mg/kg/día. En función de la respuesta de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 1 mg/kg/día a 5 mg/kg/día.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Para pacientes a partir de 16 años de edad, si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam, se recomienda reducir gradualmente la dosis hasta 50 mg/día semanalmente.

Para pacientes menores de 16 años de edad, si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam, se recomienda reducir la dosis hasta un máximo de la mitad de la dosis cada semana hasta alcanzar una dosis de 1 mg/kg/día (para pacientes con peso corporal inferior a 50 kg) o 50 mg/día (para pacientes con peso corporal de 50 kg o superior).

Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver la sección 5.2).
La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es limitada.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección 5.2). Brivaracetam no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis debido a la falta de datos. Según los datos en adultos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
En pacientes adultos con enfermedad hepática crónica la exposición a brivaracetam estuvo aumentada. En pacientes con insuficiencia hepática, se recomiendan las siguientes dosis ajustadas, administradas en 2 dosis divididas, con 12 horas de diferencia aproximadamente, para todas las etapas de la insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Edad y peso corporal	**Dosis inicial recomendada**	**Dosis máxima diaria recomendada**
Adolescentes y niños que pesen 50 kg o más, y adultos	50 mg/día	150 mg/día
Adolescentes y niños que pesen entre 20 kg y menos de 50 kg	1 mg/kg/día	3 mg/kg/día
Niños que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg	1 mg/kg/día	4 mg/kg/día

Pacientes pediátricos menores de 2 años de edad

No se ha establecido todavía la eficacia de brivaracetam en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.
Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos (ver la sección 5.2). Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros o aquellos para los que no se pueda alcanzar la dosis con el uso de comprimidos enteros deben utilizar otras formas farmacéuticas de brivaracetam disponibles en el mercado.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en distintas indicaciones. Un metanálisis de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

estudios clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticostambién ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Ver también sección 4.8, Población pediátrica.

Insuficiencia hepática

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección 4.2).

Reacciones cutáneas adversas graves (SCARs)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, en asociación con el tratamiento con brivaracetam. En el momento de la prescripción los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y monitorizar cuidadosamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con brivaracetam y considerar un tratamiento alternativo.

Excipientes

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios formales de interacción se han realizado solo en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los ensayos clínicos, aunque los datos fueron limitados, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales (ver la sección 5.1).

Interacción con alcohol

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19 (ver la sección 5.2).

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo. Existen escasos datos clínicos disponibles según los cuales la administración conjunta de cannabidiol puede aumentar la exposición plasmática de brivaracetam, posiblemente a través de la inhibición de CYP2C19, pero su relevancia clínica es incierta.

Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos prescriptores deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis (ver tabla 1).

Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como *Hypericum perforatum*) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (AUC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios *in vitro* han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó *in vitro* brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

inducción del CYP3A4 *in vivo* (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado *in vivo* y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). *In vitro*, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. *In vitro*, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la Cmáx a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los ensayos fase 2-3 controlados con placebo, y en ensayos de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como "↑" y disminución como "↓", área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como "AUC" y concentración máxima observada como $C_{máx}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	**Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam**	**Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos**
Carbamazepina	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	AUC 21 % ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna [a] AUC 20% ↑ [a] C_{max} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

[a] de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supraterapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el AUC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (AUCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil en tratamiento con brivaracetam deben discutir con su médico la planificación familiar y las medidas anticonceptivas (ver Embarazo).

Si una mujer decide quedarse embarazada, el uso de brivaracetam debe ser cuidadosamente reevaluado.

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general
Para todos los medicamentos antiepilépticos, se ha visto que en la descendencia de las mujeres con epilepsia tratadas, la prevalencia de malformaciones es dos o tres veces mayor que la tasa de, aproximadamente, el 3% en la población general. En la población tratada con politerapia se ha notificado un aumento de malformaciones; sin embargo, no se ha esclarecido el alcance para el cual el tratamiento y/o la enfermedad subyacente es responsable. La suspensión del tratamiento antiepiléptico puede conducir a una exacerbación de la enfermedad que puede ser perjudicial para la madre y el feto.

Riesgo relacionado con brivaracetam

Hay datos limitados sobre el uso de brivaracetam en mujeres embarazadas. No hay datos de la transferencia placentaria en humanos, pero en ratas, brivaracetam mostró que atraviesa la placenta fácilmente (ver la sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en humanos. Los estudios en animales no detectaron ningún potencial efecto teratogénico de brivaracetam (ver la sección 5.3).

En ensayos clínicos se utilizó brivaracetam como tratamiento concomitante, y cuando se utilizó con carbamazepina, indujo un aumento relacionado con la dosis en la concentración del metabolito activo carbamazepina-epóxido (ver la sección 4.5). No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica de este efecto en el embarazo.

Como medida de precaución, no se debe utilizar brivaracetam durante el embarazo a no ser que sea clínicamente necesario (ej. si el beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto).

Lactancia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Brivaracetam se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con brivaracetam tras considerar el beneficio del medicamento para la madre. En caso de administración conjunta de brivaracetam y carbamazepina, la cantidad de carbamazepina-epóxido excretada en la leche materna puede aumentar. No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de brivaracetam en la fertilidad. En ratas no hubo efecto sobre la fertilidad con brivaracetam (ver la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de brivaracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo y otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC). Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas potencialmente peligrosas hasta que se hayan familiarizado con los efectos de brivaracetam sobre su capacidad para realizar dichas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente (>10%) con el tratamiento de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3,5%, 3,4% y 4,0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1,7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0,8%) y convulsiones (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron basándose en la revisión de los datos de seguridad de tres ensayos a dosis fija controlados con placebo en sujetos ≥16 años de edad y durante la experiencia poscomercialización, según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Gripe

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad tipo I
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideación suicida, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson(1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga

(1)Reacciones adversas notificadas durante la poscomercialización.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0,5% (6/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

La ideación suicida se notificó en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los ensayos clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no hubo casos de suicidio completado e intento de suicidio, sin embargo, ambos se notificaron en los ensayos de extensión abiertos (ver la sección 4.4).

Se han notificado reacciones que sugieren hipersensibilidad inmediata (Tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022) durante el desarrollo clínico.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de brivaracetam observado en niños a partir de 1 mes de edad fue consistente con el observado en adultos. En los estudios abiertos a largo plazo, no controlados, la ideación suicida se notificó en el 4,7 % de los pacientes pediátricos evaluados a partir de 6 años (más frecuentes en los adolescentes) comparado con el 2,4 % de los adultos, y los trastornos del comportamiento se notificaron en un 24,8 % de los pacientes pediátricos comparado con un 15,1 % de los adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en niños fue hiperactividad psicomotora (4,7 %).

No se identificó ningún patrón específico de acontecimientos adversos (AA) en niños a partir de 1 mes a <4 años de edad en comparación con los grupos de mayor edad pediátrica. No se identificó información de seguridad significativa que indicara el aumento de la incidencia de un AA en particular en este grupo de edad. Dado que los datos disponibles en niños menores de 2 años de edad son limitados, brivaracetam no está indicado en este grupo de edad. Se dispone de datos clínicos limitados en neonatos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 y 74 años de edad y 30 entre 75-84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La experiencia clínica con sobredosis de brivaracetam en humanos es escasa. Se han notificado somnolencia y mareo en sujetos sanos que tomaron una única dosis de 1.400 mg de brivaracetam.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas con la sobredosis de brivaracetam: náuseas, vértigo, trastorno del equilibrio, ansiedad, fatiga, irritabilidad, agresividad, insomnio, depresión e ideación suicida en la experiencia poscomercialización. En general, las reacciones adversas asociadas a la sobredosis de brivaracetam fueron acordes con las reacciones adversas conocidas.

Tratamiento de la sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis con brivaracetam. El tratamiento de una sobredosis debe incluir medidas generales de soporte. Dado que menos del 10% de brivaracetam se excreta en la orina, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el aclaramiento de brivaracetam (ver la sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX23

Mecanismo de acción

Brivaracetam muestra una alta y selectiva afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), una glicoproteína transmembrana encontrada a nivel presináptico en las neuronas y en células endocrinas. Aunque el papel exacto de esta proteína todavía tiene que ser dilucidado, se ha visto que modula la exocitosis de los neurotransmisores. Se cree que la unión a SV2A es el mecanismo principal de la actividad anticonvulsiva de brivaracetam.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de brivaracetam como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial se estableció en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, a dosis fijas,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

multicéntricos, en sujetos a partir de 16 años de edad. La dosis diaria de brivaracetam utilizada en estos ensayos fue de 5 a 200 mg/día. Todos los ensayos tuvieron un periodo inicial de 8 semanas seguido de un periodo de tratamiento de 12 semanas sin ajuste ascendente de la dosis. 1.558 pacientes recibieron medicamento en estudio, de los cuales 1.099 recibieron brivaracetam. El criterio de reclutamiento en el ensayo requería que los pacientes tuvieran crisis de inicio parcial no controladas a pesar del tratamiento con 1 ó 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se requirió que los pacientes tuvieran al menos 8 crisis de inicio parcial durante el periodo inicial. Las variables primarias en los ensayos de fase 3 fueron el porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial frente a placebo y una tasa de respuesta del 50% basada en el 50% de reducción de la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde el inicio.

Los medicamentos antiepilépticos tomados más frecuentemente a la entrada en el ensayo fueron carbamazepina (40,6%), lamotrigina (25,2%), valproato (20,5%), oxcarbazepina (16,0%), topiramato (13,5%), fenitoína (10,2%) y levetiracetam (9,8%). La frecuencia media de crisis al inicio en los 3 ensayos fue 9 crisis en 28 días. Los pacientes tenían una duración media de la epilepsia de aproximadamente 23 años.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2. En general, brivaracetam fue eficaz en el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial en pacientes a partir de 16 años de edad a dosis de entre 50 mg/día y 200 mg/día.

Tabla 2: Resultados Clave de Eficacia en la Frecuencia de Crisis de Inicio Parcial en 28 Días

Ensayo	**Placebo**	**Brivaracetam** * Estadísticamente significativo (**valor de p**)		
		50 mg/día	**100 mg/día**	**200 mg/día**
Ensayo N01253(1)				
	n= 96	n= 101		
Tasa de respondedores del 50 %	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Ensayo N01252(1)				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Tasa de respondedores del 50 %	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0(2) (p=0,023)	~
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5(2) (p=0,010)	~
Ensayo N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Tasa de respondedores del 50%	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0.001)
Porcentaje de reducción frente a placebo (%)	NA	~	22.8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación en estudio

~ Dosis no estudiada

* Estadísticamente significativo

(1) Aproximadamente el 20% de los pacientes estaban tomando levetiracetam

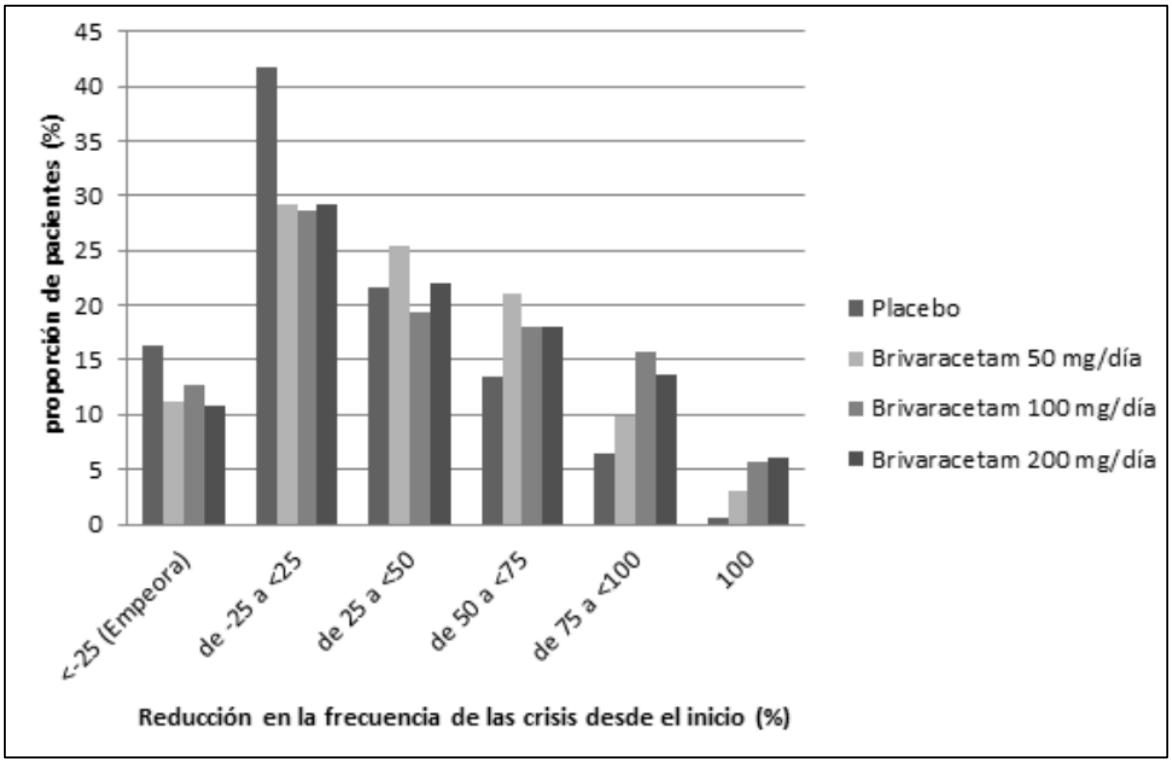
(2) El objetivo primario para N01252 no alcanzó significación estadística basada en el procedimiento de prueba secuencial. La dosis de 100 mg/día fue nominalmente significativa.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En los ensayos clínicos, la reducción en la frecuencia de las crisis frente a placebo fue mayor con la dosis de 100 mg/día que con la de 50 mg/día. Aparte de los incrementos dosis-dependientes en la incidencia de somnolencia y fatiga, brivaracetam 50 mg/día y 100 mg/día tuvieron un perfil de seguridad similar incluyendo las reacciones adversas relacionadas con el SNC y con el uso a largo plazo.

La Figura 1 muestra el porcentaje de pacientes (excluyendo los pacientes con levetiracetam concomitante) por categoría de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde el inicio durante 28 días en los 3 ensayos. Los pacientes con más de un 25% de aumento en las crisis de inicio parcial se muestran a la izquierda como "empeora". Los pacientes con una mejoría en el porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial al inicio se muestran en las 4 categorías más a la derecha. El porcentaje de pacientes con al menos una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis fue 20,3%, 34,2%, 39,5% y 37,8% para placebo, 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente.

Figura 1: Proporción de pacientes por categoría de respuesta para brivaracetam y placebo durante 12 semanas a lo largo de los tres estudios clínicos pivotales doble-ciego



En un análisis conjunto de los tres estudios clínicos pivotales, no se observaron diferencias en eficacia (medida como tasa de respondedores del 50%) dentro del rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día cuando brivaracetam se combinó con medicamentos antiepilépticos inductores o no inductores enzimáticos. En los ensayos clínicos el 2,5% (4/161), el 5,1% (17/332) y el 4,0% (10/249) de los pacientes con brivaracetam 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente estuvieron libres de crisis durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, comparado con el 0,5% (2/418) con placebo.

Se observó una mejoría en la media del porcentaje de reducción en la frecuencia de las crisis en 28 días en pacientes con crisis tipo IC (crisis tónico-clónicas secundarias generalizadas) tratados al inicio con brivaracetam 66,6% (n=62), el 61,2% (n=100) y el 82,1% (n=75) de los pacientes tratados con brivaracetam 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente comparado con el 33,3% (n=115).
No se ha establecido la eficacia de brivaracetam en monoterapia. No se recomienda el uso de brivaracetam en monoterapia.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tratamiento con levetiracetam

En dos estudios clínicos fase 3 aleatorizados controlados con placebo, se administró levetiracetam como medicamento antiepiléptico concomitante en alrededor del 20% de los pacientes. Aunque el número de sujetos es limitado, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma simultánea, lo que puede reflejar la competencia al sitio de unión SV2A. No se observaron problemas adicionales de seguridad o tolerabilidad.

En un tercer ensayo, un análisis pre-especificado demostró eficacia sobre placebo para 100 mg/día y 200 mg/día en pacientes con una exposición previa a levetiracetam. La menor eficacia observada en estos pacientes comparado con pacientes de inicio con levetiracetam fue probablemente debida al mayor número de medicamentos antiepilépticos anteriormente utilizados y una mayor frecuencia de las crisis basales.

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Los tres estudios clínicos pivotales, doble-ciego, controlados con placebo incluyeron 38 pacientes de edad avanzada, con edades entre 65 y 80 años. Aunque los datos son limitados, la eficacia fue comparable a los sujetos más jóvenes.

Ensayos de extensión abierto

A lo largo de todos los ensayos, el 81,7% de los pacientes que completaron los ensayos aleatorizados fueron incluidos en los ensayos de extensión abiertos a largo plazo. Desde la entrada en los ensayos aleatorizados, el 5,3% de los sujetos expuestos a brivaracetam durante 6 meses (n=1.500) estuvieron libres de crisis comparado con el 4,6% y el 3,7% de los sujetos expuestos durante 12 meses (n=1.188) y durante 24 meses (n=847), respectivamente. Sin embargo, como una gran proporción de pacientes (26%) abandonó el estudio abierto por una falta de eficacia, pudo producirse un sesgo de selección, puesto que los sujetos que permanecieron en el estudio respondieron mejor que aquellos que terminaron prematuramente.

En los pacientes que fueron seguidos hasta un máximo de 8 años en los ensayos de extensión abiertos, el perfil de seguridad fue similar al observado en los ensayos a corto plazo controlados con placebo.

Población pediátrica

En niños a partir de 2 años de edad, las crisis de inicio parcial tienen una fisiopatología similar a las de adolescentes y adultos. La experiencia con medicamentos antiepilépticos indica que los resultados de los estudios de eficacia realizados en adultos se pueden extrapolar a los niños a partir de 2 años, siempre que hayan establecido adaptaciones a la dosis pediátrica y se haya demostrado su seguridad (ver las secciones 5.2 y 4.8). Las dosis de los pacientes a partir de 2 años de edad se definieron mediante ajustes de la dosis basados en el peso que se establecieron para lograr concentraciones plasmáticas parecidas a las observadas en los adultos con dosis eficaces (ver la sección 5.2).

Un estudio de seguridad abierto, no controlado, a largo plazo incluyó niños (de entre 1 mes de edad y menos de16 años) que continuaron con el tratamiento tras finalizar el estudio de farmacocinética (ver la sección 5.2), niños que continuaron el tratamiento tras completar el estudio de seguridad i.v. (intravenosa) y niños que fueron incluidos directamente en el estudio de seguridad. Los niños que fueron incluidos directamente recibieron una dosis de inicio de brivaracetam de 1 mg/kg/día que, según la respuesta y la tolerabilidad, se aumentó hasta 5 mg/kg/día duplicando la dosis a intervalos semanales. Ningún niño

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

recibió una dosis superior a 200 mg/día. En los niños que pesaban 50 kg o más, la dosis de inicio de brivaracetam fue de 50 mg/día y, según la respuesta y la tolerabilidad, se aumentó hasta un máximo de 200 mg/día en incrementos semanales de 50 mg/día.

A partir de los estudios abiertos de seguridad y farmacocinética agrupados en tratamiento concomitante, 186 niños con crisis de inicio parcial en el intervalo de 1 mes a menos de 16 años de edad recibieron brivaracetam, de los cuales 149 fueron tratados durante ≥3 meses, 138 durante ≥6 meses, 123 durante ≥12 meses, 107 durante ≥24 meses y 90 durante ≥36 meses.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene brivaracetam en uno o más grupos de la población pediátrica en epilepsia con crisis de inicio parcial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Brivaracetam comprimidos recubiertos con película, solución oral y solución para inyección intravenosa muestran la misma AUC, mientras que la concentración plasmática máxima es ligeramente superior tras la administración intravenosa. Brivaracetam muestra una farmacocinética lineal e independiente del tiempo con baja variabilidad intra- e inter-sujeto, y presenta una absorción completa, muy baja unión a proteínas, excreción renal tras extensa biotransformación, y metabolitos farmacológicamente inactivos.

Absorción

Brivaracetam se absorbe rápida y completamente tras su administración oral y la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente el 100%. El $t_{máx}$ medio para comprimidos tomados sin alimentos es 1 hora (rango de $t_{máx}$ es 0,25 a 3 h).

La administración conjunta con una comida rica en grasa disminuyó la velocidad de absorción ($t_{máx}$ medio 3 h) y disminuyó la concentración plasmática máxima (37% inferior) de brivaracetam, mientras que el grado de absorción permaneció inalterado.

Distribución

Brivaracetam se une débilmente (≤20%) a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 0,5 l/kg, un valor cercano al de todo el agua corporal.

Debido a su lipofilidad (Log P) brivaracetam tiene una alta permeabilidad a través de las membranas celulares.

Biotransformación

Brivaracetam se metaboliza principalmente por hidrólisis del grupo amida para formar el correspondiente ácido carboxílico (aproximadamente el 60% de la eliminación), y secundariamente por hidroxilación en la cadena lateral de propilo (aproximadamente el 30% de la eliminación). La hidrólisis del grupo amida que conduce a un metabolito ácido carboxílico (34% de la dosis en orina) está mediada por la amidasa hepática y extra-hepática. La hidroxilación de brivaracetam, *in vitro*, está mediada principalmente por el CYP2C19. Ambos metabolitos, son posteriormente metabolizados para formar un ácido hidroxilado común formado de forma predominante por la hidroxilación de la cadena lateral de propilo en el metabolito del ácido

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

carboxílico (principalmente por CYP2C9). *In vivo*, en humanos que poseen mutaciones ineficaces del CYP2C19, la producción del metabolito hidroxilado está disminuida 10 veces mientras que brivaracetam en sí mismo está aumentado un 22% o un 42% en individuos con uno o los dos alelos mutados. Los tres metabolitos no son farmacológicamente activos.

Eliminación

Brivaracetam se elimina principalmente por metabolismo y excreción en la orina. Más del 95% de la dosis, incluyendo los metabolitos, se excreta en la orina dentro de las 72 horas posteriores a la ingesta. Menos del 1% de la dosis se excreta en las heces y menos del 10% de brivaracetam se excreta inalterado en la orina. La semivida plasmática (t1/2) terminal es aproximadamente 9 horas. Se estimó que el aclaramiento plasmático total en pacientes fue de 3,6 l/h.

Linealidad

La farmacocinética es proporcional a la dosis desde 10 hasta al menos 600 mg.

Interacciones con medicamentos

Brivaracetam se elimina por múltiples vías incluyendo excreción renal, hidrólisis no mediada por CYP y oxidaciones mediadas por CYP. *In vitro*, brivaracetam no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) humana ni de proteínas resistentes a múltiples fármacos (MRP) 1 y 2, ni probablemente del polipéptido transportador de aniones orgánicos1B1 (OATP1B1) y OATP1B3.

Ensayos *in vitro* mostraron que la disposición de brivaracetam no debe verse afectada significativamente por ningún inhibidor CYP (ej. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4).

In vitro, brivaracetam no fue un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, o de los transportadores P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, brivaracetam no indujo CYP1A2.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)
En un ensayo en sujetos de edad avanzada (65 a 79 años de edad; con aclaramiento de creatinina de 53 a 98 ml/min/1,73 m^2) que recibieron 400 mg/día de brivaracetam administrados en dos dosis, la semivida plasmática de brivaracetam fue 7,9 horas y 9,3 horas en los grupos de edad de 65 a 75 años y >75 años, respectivamente. El aclaramiento plasmático en el estado estacionario de brivaracetam fue similar (0,76 ml/min/kg) al de los sujetos varones jóvenes sanos (0,83 ml/min/kg) (ver la sección 4.2).

Insuficiencia renal
Un ensayo en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m^2 que no requerían diálisis) reveló que el área bajo la curva (AUC) plasmático de brivaracetam estuvo moderadamente aumentado (+21%) respecto al grupo control de voluntarios sanos, mientras que el área bajo la curva de los metabolitos ácido, hidroxi e hidroxiácido estuvo aumentado 3, 4 y 21 veces, respectivamente. El aclaramiento renal de estos metabolitos inactivos estuvo disminuido 10 veces. El metabolito hidroxiácido no reveló ningún problema de seguridad en estudios preclínicos. No se ha estudiado brivaracetam en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver la sección 4.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia hepática
Un ensayo farmacocinético en sujetos con cirrosis hepática (clases A, B y C según Child-Pugh) mostró aumentos similares en la exposición a brivaracetam independientemente de la gravedad de la enfermedad (50%, 57% y 59%), respecto al grupo control de voluntarios sanos (ver la sección 4.2).

Peso corporal
Se ha estimado una disminución del 40% en la concentración plasmática del estado estacionario a lo largo del rango de peso corporal de 46 kg a 115 kg. Sin embargo, esto no se considera una diferencia clínicamente significativa.

Sexo
No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de brivaracetam según el sexo.

Raza
La farmacocinética de brivaracetam no se vio afectada significativamente por la raza (caucásica, asiática) en un modelo farmacocinético de población en pacientes epilépticos. El número de pacientes con otros orígenes étnicos fue limitado.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se estimó que la CE50 (concentración plasmática de brivaracetam correspondiente al 50% del efecto máximo) es 0,57 mg/l. Esta concentración plasmática está ligeramente por encima de la exposición media obtenida tras dosis de brivaracetam de 50 mg/día. Aumentando la dosis a 100 mg/día y alcanzando una meseta a 200 mg/día se obtiene una mayor reducción en la frecuencia de las crisis.

Población pediátrica

En un estudio farmacocinético con brivaracetam solución oral, con un periodo de evaluación de 3 semanas y un ajuste ascendente de la dosis semanal en 3 pasos, se evaluaron 99 sujetos de 1 mes a <16 años. Brivaracetam se administró a dosis semanales crecientes de 1 mg/kg/día, 2 mg/kg/día y 4 mg/kg/día, aproximadamente. Todas las dosis se ajustaron según el peso corporal y no superaron el máximo de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día. Al final del periodo de evaluación, los sujetos podían ser seleccionados para entrar en un estudio de seguimiento a largo plazo con su última dosis recibida (ver la sección 4.8). Las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis en todos los grupos de edad. Los modelos de farmacocinética poblacional se realizaron a partir de los escasos datos de concentración plasmática recopilados en el estudio de FC de 3 semanas y el estudio de seguimiento a largo plazo en curso. Se incluyeron en el análisis 232 pacientes pediátricos con epilepsia, de 2 meses a 17 años de edad. El análisis indicó que las dosis de 5,0 (pesos corporales de 10 kg a 20 kg) y 4,0 mg/kg/día (pesos corporales de 20 kg a 50 kg) proporcionan la misma concentración plasmática media del estado estacionario que en adultos que reciben 200 mg dos veces al día. El aclaramiento plasmático estimado fue de 0,96 l/h, 1,61 l/h, 2,18 l/h y 3,19 l/h en los niños que pesaban 10 kg, 20 kg, 30 kg y 50 kg respectivamente. En comparación, el aclaramiento plasmático se estimó en 3,58 l/h en pacientes adultos (70 kg de peso corporal). En la actualidad, no hay datos clínicos disponibles en neonatos

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de farmacología de seguridad los efectos predominantes estuvieron relacionados con el SNC (principalmente depresión del SNC transitoria y disminución de la actividad locomotora espontánea), observados a dosis varias veces (más de 50) la dosis farmacológicamente activa de brivaracetam 2 mg/kg. No afectó al aprendizaje ni a la memoria.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los hallazgos no observados en los ensayos clínicos, pero observados en los estudios toxicológicos de dosis repetidas en perros a exposiciones similares a la AUC plasmática clínica, fueron efectos hepatotóxicos (principalmente porfiria). Sin embargo, los datos toxicológicos acumulados sobre brivaracetam y sobre un compuesto estructuralmente relacionado indican que los cambios en el hígado de perro se han desarrollado a través de mecanismos no relevantes para humanos. No se observaron cambios adversos en el hígado en ratas y monos tras la administración crónica de brivaracetam a 5 y 42 veces el AUC clínica. En monos, signos del SNC (postrado, pérdida de equilibrio, movimientos torpes) sucedieron a 64 veces la $C_{máx}$ clínica, siendo menos notables con el paso del tiempo.

Los estudios de genotoxicidad no han detectado actividad mutagénica o clastogénica. Los estudios de carcinogenicidad no indicaron ningún potencial oncogénico en ratas, mientras que el aumento de la incidencia de tumores hepatocelulares en ratones macho se consideraron resultado de un modo de acción no genotóxico ligado a la inducción de enzimas hepáticas como fenobarbital, el cual es un fenómeno conocido específico de roedores.

Brivaracetam no afectó a la fertilidad de machos ni hembras y no ha demostrado potencial teratogénico ni en ratas ni en conejos. Se observó embriotoxicidad en conejos a una dosis tóxica materna de brivaracetam con un nivel de exposición de 8 veces la exposición al AUC clínica de la dosis máxima recomendada. En ratas, brivaracetam mostró atravesar la placenta fácilmente y ser excretado en la leche de ratas en período de lactancia con concentraciones similares a los niveles plasmáticos maternos.
Brivaracetam no mostró ningún potencial dependiente en ratas.

Estudios en animales jóvenes
En ratas jóvenes, niveles de exposición a brivaracetam de 6 a 15 veces la exposición del AUC clínica a la dosis máxima recomendada indujeron efectos adversos de desarrollo (ej. mortalidad, signos clínicos, disminución del peso corporal y peso cerebral inferior). No se observaron efectos adversos sobre la función del SNC, en el examen neuropatológico y el examen histopatológico del cerebro. En perros jóvenes los cambios inducidos por brivaracetam a un nivel de exposición de 6 veces el AUC clínica fueron similares a los observados en animales adultos. No hubo efectos adversos sobre ninguna variable estándar de desarrollo o de maduración

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Lactosa (anhidra)
Estearato de magnesio

Recubrimiento
Brabela 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)

Brabela 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Brabela 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Brabela 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Brabela 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Brabela 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en
Blísteres de PVC/PCTFE (Aclar) - Aluminio o PVC/PE/PVD - Aluminio que contienen 14 (2 x 7 o 1 x 14) o 28 (4 x 7 o 2 x 14) comprimidos recubiertos con película.

Brabela 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Blísteres de PVC/PCTFE (Aclar) - Aluminio o PVC/PE/PVDC - Aluminio que contienen 28 (4 x 7 o 2 x 14) o 56 (4 x 14) comprimidos recubiertos con película.
Frascos de HDPE con desecante de gel de sílice en el tapón que contienen 56 comprimidos recubiertos con película.

Brabela 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en
Blísteres de PVC/PCTFE (Aclar) - Aluminio o PVC/PE/PVDC - Aluminio que contienen 56 (4 x 14) comprimidos recubiertos con película.
Frascos de HDPE con desecante de gel de sílice en el tapón que contienen 56 comprimidos recubiertos con película.

Brabela 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en

Blísteres de PVC/PCTFE (Aclar) - Aluminio o PVC/PE/PVDC - Aluminio que contienen 56 (4 x 14) comprimidos recubiertos con película.
Frascos de HDPE con desecante de gel de sílice en el tapón que contienen 56 comprimidos recubiertos con película.

Brabela 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en
Blísteres de PVC/PCTFE (Aclar) - Aluminio o PVC/PE/PVDC - Aluminio que contienen 56 (4 x 14) comprimidos recubiertos con película.
Frascos de HDPE con desecante de gel de sílice en el tapón que contienen 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida de Miralcampo, 7.
Polígono Industrial Miralcampo.
19200 Azuqueca de Henares.
Guadalajara, España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Brabela 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.468
Brabela 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.469
Brabela 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.470
Brabela 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.471
Brabela 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.472

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Octubre 2026
<Fecha de la última renovación: {DD/mes/AAAA}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2026