BRIVEKA

(brivaracetam)

Adium S.A.

Comprimido revestido

25 mg, 50 mg e 100 mg

BRIVEKA

brivaracetam

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido
Briveka 25 mg é apresentado em embalagem contendo 10, 30 e 60 comprimidos revestidos.
Briveka 50 mg é apresentado em embalagem contendo 10, 30 e 60 comprimidos revestidos.
Briveka 100 mg é apresentado em embalagem contendo 30 e 60 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
brivaracetam..... 25 mg
Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, lactose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:
brivaracetam..... 50 mg
Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, lactose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:
brivaracetam..... 100 mg
Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, lactose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Briveka é indicado como terapia adjuvante no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 25 kg com epilepsia.

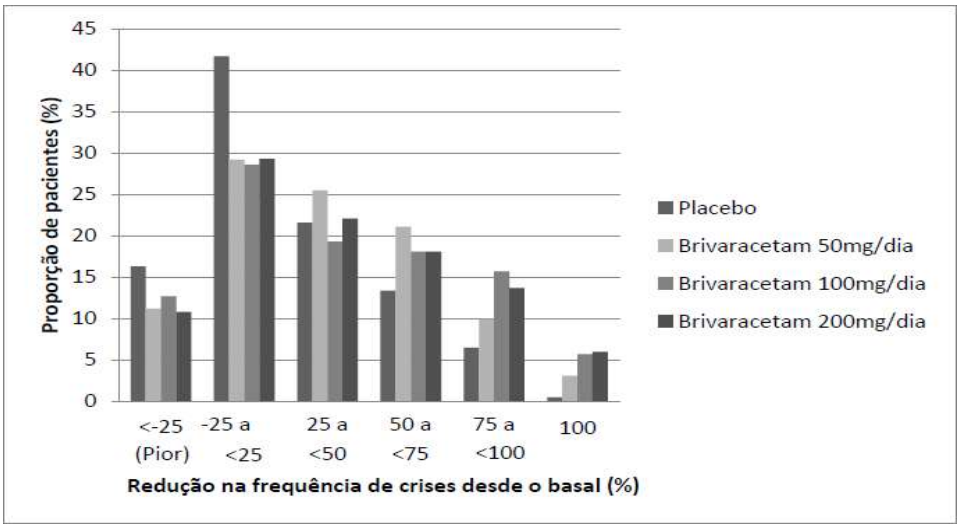
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de brivaracetam na terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária foi estabelecida em 3 estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cego, placebo controlados, de dose fixa (Estudo N01252, N01253 e N01358), os quais incluíram 1550 pacientes[1, 2, 3]. Os pacientes envolvidos apresentavam crises focais não controladas adequadamente com 1 ou 2 fármacos antiepilépticos (FAEs) concomitantes. Em cada um desses estudos, 72% a 86% dos pacientes estavam tomando 2 ou mais FAEs concomitantes com ou sem estimulação do nervo vago. Os FAEs mais frequentes utilizados pelos pacientes no momento da inclusão no estudo foram: carbamazepina (40,7%), lamotrigina (25,3%), valproato (20,5%), oxcarbazepina (16,0%), topiramato (13,5%), fenitoína (10,3%) e levetiracetam (9,8%). A frequência de crises mediana basal nos três estudos foi de 9 crises por 28 dias. Os pacientes apresentavam uma duração média de epilepsia de aproximadamente 23 anos.
Todos os ensaios tiveram um período de referência de 8 semanas, durante o qual foi necessário que os pacientes apresentassem pelo menos 8 crises focais. O período de referência foi seguido por um período de tratamento de 12 semanas. Não houve período de titulação nesses estudos. O estudo N01252 comparou doses de brivaracetam 50mg/dia e 100mg/dia com placebo. O estudo N01253 comparou uma dose de brivaracetam 50mg/dia com placebo. O estudo N01358 comparou doses de brivaracetam 100mg/dia e 200mg/dia com placebo. Brivaracetam foi administrado em doses igualmente divididas duas vezes ao dia. Após o término do tratamento com brivaracetam, o tratamento foi descontinuado gradualmente ao longo de 1, 2 e 4 semanas para pacientes que receberam 25, 50 e 100mg duas vezes ao dia, respectivamente.
O desfecho primário de eficácia nos estudos N01252 e N01253 foi o percentual de redução na frequência de crises focais em 7 dias em relação ao placebo, enquanto o desfecho primário para o estudo N01358 foi o percentual de redução na frequência de crises focais em 28 dias em relação ao placebo. O critério para significância estatística para todos os 3 estudos foi p <0,05. A tabela abaixo apresenta o desfecho primário de eficácia do percentual de alteração na frequência das crises em relação ao placebo, baseado em cada desfecho de eficácia de frequência de crises em 7 ou 28 dias definido pelo protocolo do estudo.
Percentual de redução na frequência de crises focais em relação ao placebo (Estudo N01252, N01253 e N01358):

	Percentual de redução em relação ao placebo (%)
ESTUDO N01252[a]	
Placebo(n=100)	-------
50 mg/dia (n=99)	6.5
100 mg/dia(n=100)	11.7
ESTUDO N01253[a]	
Placebo(n=96)	-------
50 mg/dia	12.8*
(n=101)[b]	

ESTUDO N01358	
Placebo	------
(n=259)	
100 mg/dia	22.8*
(n=252)	
200 mg/dia	23.2*
(n= 249)	

* Estatisticamente significante baseado no procedimento teste com alfa = 0.05
a Baseado na frequência de crises em 7 dias
b Baseado na frequência de crises em 28 dias

A Figura 1 abaixo demonstra a porcentagem de pacientes (excluindo aqueles recebendo levetiracetam concomitante) por categoria de redução a partir do basal na frequência de crises focais por 28 dias, considerando os 3 estudos[1, 2, 3]. Indivíduos com aumento superior a 25% de crises focais são apresentados à esquerda como "Piores". Pacientes com melhora na redução percentual a partir do basal na frequência de crises focais são apresentados nas 4 categorias à direita. As porcentagens de pacientes com pelo menos 50% de redução na frequência foram de: 20,3%, 34,2%, 39,5% e 37,8% para placebo, 50mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respectivamente[1, 2, 3].



A respeito da taxa de pacientes que se tornaram livres de crises, os estudos clínicos evidenciam as seguintes taxas durante o período de tratamento de 12 semanas, em comparação a 0,5% (n=418) do grupo placebo:

No grupo de 50 mg/dia 4 pacientes de um total de 161 se tornaram livres de crises, dessa forma: 4/161 indivíduos (2,5%) ficaram livres de crises. No grupo de 100 mg/dia 17 pacientes de um total de 332 se tornaram livres de crises, dessa forma: 17/332 indivíduos (5,1%) ficaram livres de crises. No grupo de 200 mg/dia 10 pacientes de um total de 249 se tornaram livres de crises, dessa forma: 10/249 indivíduos (4,0%) ficaram livres de crises.
Foi realizada uma análise agrupada pós-hoc envolvendo os estudos N01252, N01253 e N01358 (análise E1), com exclusão de pacientes em uso concomitante de levetiracetam que participaram dos estudos N01252 e N01253. Esta análise contou com 418 indivíduos no grupo placebo e 903 indivíduos que receberam brivaracetam, representando uma análise agrupada robusta para avaliação da eficácia na população-alvo para essa indicação. Observou-se no estudo N012521 e na avaliação agrupada uma redução maior na frequência de crises em relação ao placebo com a dose de 100mg/dia do que com a dose de 50mg/dia. Resultado semelhante foi observado para brivaracetam 200mg/dia, em comparação com 100mg/dia, no estudo N01358 e na análise agrupada, sugerindo que alguns indivíduos se beneficiaram da dose mais alta. Essa análise sugeriu uma tendência de efeito maior da dose de 200mg/dia quando comparada a dose de 100mg/dia em pacientes com crises focais evoluindo para crises secundariamente generalizadas.

Tratamento com levetiracetam

Nos estudos N01252 e N01253, levetiracetam foi administrado como FAE concomitante em cerca de 20% dos pacientes. No terceiro estudo, N01358, o levetiracetam não foi permitido como FAE concomitante.
Embora o número de indivíduos seja limitado, não foi observado benefício de brivaracetam versus placebo em pacientes recebendo levetiracetam concomitantemente. Não foram observados achados adicionais em relação à segurança e tolerabilidade.

No estudo N01358, uma análise de subgrupo em pacientes com exposição prévia ao levetiracetam sugere eficácia em relação ao placebo para doses de 100 mg/dia e 200 mg/dia. No entanto, o benefício observado foi menor quando comparado a pacientes nunca expostos ao levetiracetam.

População Pediátrica

Em crianças com 2 anos de idade ou mais, as crises focais iniciais têm uma fisiopatologia semelhante à de adolescentes e adultos. A experiência com medicamentos para a epilepsia sugere que os resultados dos estudos de eficácia realizados em adultos podem ser extrapolados para crianças até aos 2 anos de idade, desde que as adaptações da dose pediátrica sejam estabelecidas e a segurança tenha sido demonstrada. As doses em pacientes a partir dos 2 anos de idade foram definidas por adaptações de dose baseadas no peso, que foram estabelecidas para atingir concentrações plasmáticas semelhantes às observadas em adultos a tomar doses eficazes.
A eficácia e a segurança do brivaracetam como terapia adjuvante em crianças com epilepsia foi demonstrada em estudos clínicos envolvendo pacientes de 1 mês a 16 anos.
No estudo de fase IIa[4] (N01263), conduzido em 99 pacientes pediátricos, observou-se melhora clínica relevante em curto prazo, com redução da frequência de crises e boa tolerabilidade. A maioria dos eventos adversos foi leve a moderada, sendo os mais comuns sonolência e redução do apetite, sem identificação de novos sinais de segurança.
O estudo de fase III[5] (N01266), realizado em 257 pacientes pediátricos, confirmou a eficácia do brivaracetam em longo prazo. Entre os pacientes com idade ≥ 2 anos, houve redução mediana de 62,9% na frequência ajustada de crises focais em 28 dias, com 50,9% apresentando resposta ≥ 50% em todas as crises. Nos pacientes com idade < 2 anos, a redução mediana foi de 96,9%, com resposta ≥ 50% em 68,2% dos casos. O tratamento foi bem tolerado, com melhora da segurança e tolerabilidade após os primeiros três meses.
Uma análise interina[6] agrupando dados dos estudos N01263 e N01266 (149 pacientes pediátricos) reforçou a eficácia e aceitabilidade do perfil de risco do brivaracetam em uso prolongado. A incidência de eventos adversos foi maior nos primeiros três meses e reduziu posteriormente, sendo os mais comuns nasofaringite, faringite, convulsão e febre — condições esperadas em estudos pediátricos com antiepilépticos. Não foram identificados novos sinais de segurança.
Esses resultados demonstram que o brivaracetam é uma opção terapêutica eficaz e segura como tratamento adjuvante em crianças com epilepsia, proporcionando reduções significativas na frequência de crises e apresentando perfil de segurança consistente com o observado em adultos.

Uso em idosos

Os três estudos pivotais duplo-cego, placebo controlados incluíram 38 pacientes idosos com idades entre 65 e 80 anos. Embora os dados sejam limitados, a eficácia foi comparável à obtida em indivíduos mais jovens.

Estudos abertos de extensão

Considerando todos os estudos, 81,7% dos pacientes que completaram os estudos randomizados foram incluídos em estudos abertos de longo prazo. A partir da admissão em estudos randomizados, 5,3%, 4,6% e 3,7% dos indivíduos expostos ao brivaracetam, respectivamente, por 6 meses (n=1500), por 12 meses (n=1188) e por 24 meses (n=847), apresentaram-se livres de crises.
Os dados de eficácia obtidos nesses estudos são limitados, uma vez que a maior causa de descontinuação de indivíduos nos estudos abertos foi devido à ausência de eficácia e uma seleção para aumento da eficácia com o tempo pode ter ocorrido.

Referências:

1. Ryvlin, P., Werhahn, K. J., Blaszczyk, B., Johnson, M. E., & Lu, S. (2014). Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, *55*(1), 47–56 (Estudo N01252)
2. Biton, V., Berkovic, S. F., Abou-Khalil, B., Sperling, M. R., Johnson, M. E., & Lu, S. (2014). Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, *55*(1), 57–66 (Estudo N01253)
3. Klein, P., Schiemann, J., Sperling, M. R., Whitesides, J., Liang, W., Stalvey, T., Brandt, C., & Kwan, P. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*, *56*(12), 1890–1898 (Estudo N01358)
4. Liu, E., Dilley, D., McDonough, B., Stockis, A., & Daniels, T. (2019). Safety and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Patients < 16 Years with Epilepsy: An Open-Label Trial. Paediatric drugs, 21(4), 291–301. (Estudo N01263)
5. Lagae, L., Klotz, K. A., Fogarasi, A., Floricel, F., Reichel, C., Elshoff, J. P., Fleyshman, S., & Kang, H. (2023). Long-term safety and efficacy of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label, follow-up trial. Epilepsia, 64(11), 2934–2946 (Estudo N01266)
6. Patel, A. D., Badalamenti, V., Gasalla, T., Elmoufti, S., & Elshoff, J. P. (2020). Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with focal seizures: Interim analysis of pooled data from two open-label trials. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society, 25, 68–76. (Estudos N01263 e N01266)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O brivaracetam apresenta uma afinidade elevada e seletiva pela proteína 2A da vesícula sináptica (SV2A), uma glicoproteína transmembrana encontrada no nível pré-sináptico em neurônios e em células endócrinas. Embora o papel exato desta proteína ainda precisa ser elucidado, foi demonstrado que modula a exocitose de neurotransmissores. Acredita-se que a ligação ao SV2A seja o principal mecanismo do brivaracetam atividade anticonvulsivante.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

A EC50 de brivaracetam (concentração plasmática correspondente a 50% do efeito máximo) foi estimada em 0,57 mg/L. Esta concentração é ligeiramente superior à exposição mediana obtida após doses de brivaracetam de 50 mg/dia. Redução posterior da frequência de crises é obtida pelo aumento de dose a 100 mg/dia e atinge-se um platô a 200 mg/dia.

Propriedades Farmacocinéticas

O brivaracetam exibe uma farmacocinética linear e independente do tempo, com baixa variabilidade intra e intersujeito, e apresenta absorção completa, ligação proteica muito baixa, excreção renal após biotransformação extensiva e metabólitos farmacologicamente inativos.

A farmacocinética do brivaracetam é semelhante quando usado como monoterapia ou como terapia adjuvante para o tratamento de crises epilépticas parciais.

Absorção

O brivaracetam é rapidamente e completamente absorvido após administração oral e a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 100%. A mediana de Tmax para comprimidos administrados sem ingestão concomitante de alimento é de 1 hora (faixa de Tmax de 0,25 a 3 horas). A ingestão concomitante de uma refeição com quantidade elevada de gorduras abrandou a taxa de absorção (mediana de Tmax de 3 horas) e diminuiu a concentração plasmática máxima (37% inferior) de brivaracetam, permanecendo a extensão de absorção inalterada.

Distribuição

A molécula de brivaracetam é fracamente ligada (≤ 20%) às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é de 0,5 L/kg, um valor próximo àquele do total de água corpórea.
Devido à sua lipofilicidade favorável (log P), brivaracetam possui alta permeabilidade à membrana celular.

Metabolismo

A molécula de brivaracetam é metabolizada primariamente por hidrólise da porção amida para formar o ácido carboxílico correspondente (aproximadamente 60% da eliminação) e, secundariamente, por hidroxilação na cadeia lateral propílica (aproximadamente 30% da eliminação). A hidrólise do grupo amida que conduz ao metabólito ácido carboxílico (34% da dose na urina) é suportada pela amidase hepática e extra-hepática.
In vitro, a hidroxilação da molécula é mediada principalmente pelo citocromo CYP2C19. Ambos os metabólitos são posteriormente metabolizados formando um ácido hidroxilado comum formado predominantemente por hidroxilação da cadeia lateral de propilo no metabólito do ácido carboxílico (principalmente pelo CYP2C9).
In vivo, em seres humanos que possuem mutações do CYP2C19, a produção do metabólito hidróxi é reduzida em 10 vezes, enquanto os níveis de brivaracetam aumentam em 22% ou 42% em indivíduos com um ou ambos os alelos mutados. Os 3 metabólitos não são farmacologicamente ativos.

Eliminação

A molécula de brivaracetam é primariamente eliminada pelo metabolismo e excreção na urina. Mais de 95% da dose, incluindo os metabólitos, é excretada na urina em 72 horas após a administração. Menos de 1% da dose é excretada nas fezes e menos de 10% do brivaracetam é excretado in natura na urina. A meia-vida terminal plasmática (t1/2) é de cerca de 9 horas. A depuração plasmática total em pacientes foi estimada em 3,6 L/h.

Linearidade

A farmacocinética é proporcional à dose de 10 a pelo menos 600 mg.

Populações especiais

Idosos

Em estudo envolvendo indivíduos idosos (65 a 79 anos; com depuração de creatinina de 53 a 98 mL/min/1,73 m2) recebendo brivaracetam na dose de 400 mg/dia na administração de brivaracetam, a meia-vida plasmática foi de 7,9 horas e 9,3 horas nos grupos etários de 65 a 75 anos e com mais de 75 anos, respectivamente. A depuração de brivaracetam plasmático no estado estacionário foi semelhante (0,76ml/min/kg) a indivíduos jovens e saudáveis do sexo masculino (0,83 mL/min/kg).

Comprometimento renal

Um estudo envolvendo indivíduos com comprometimento renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m2 e não necessitando de diálise) revelou que a área sob a curva de concentração (AUC) de brivaracetam foi moderadamente elevada (+ 21%) em relação aos controles saudáveis, enquanto as AUCs dos metabólitos ácido, hidróxilados e hidróxi-ácido foram aumentadas em 3, 4 e 21 vezes, respectivamente. A depuração renal destes metabólitos inativos foi reduzida em 10 vezes. O metabólito hidróxi-ácido não evidenciou qualquer preocupação relacionada à segurança em estudos não clínicos. O brivaracetam não foi estudado em pacientes em tratamento com hemodiálise.

Comprometimento hepático

Um estudo de farmacocinética com indivíduos portadores de cirrose hepática (Child-Pugh graus A, B e C) demonstrou aumentos similares na exposição ao fármaco, independentemente da gravidade da doença (50%, 57% e 59%), em relação aos pares dos controles saudáveis.
Espera-se que o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do brivaracetam em pacientes pediátricos seja comparável ao observado em adultos.

Peso corporal

Foi estimada uma diminuição de 40% na concentração plasmática no estado estacionário numa gama de peso corporal de 46 kg a 115 kg. No entanto, esta não é considerada uma diferença clinicamente relevante.

População pediátrica

Em um estudo farmacocinético com um período de avaliação de 3 semanas e titulação semanal fixa de 3 etapas usando a solução oral de brivaracetam, foram avaliados 99 indivíduos com idades entre 1 mês e < 16 anos. O brivaracetam foi administrado em doses crescentes semanais de aproximadamente 1 mg / kg / dia, 2 mg / kg / dia e 4 mg / kg / dia. Todas as doses foram ajustadas pelo peso corporal e não excederam um máximo de 50 mg / dia, 100 mg / dia e 200 mg / dia. No final do período de avaliação, os indivíduos podem ter sido elegíveis para entrar num estudo de acompanhamento a longo prazo, continuando com a última dose recebida (ver secção 4.8). As concentrações plasmáticas demonstraram ser

proporcionais à dose em todas as faixas etárias. A modelagem farmacocinética populacional foi realizada com base em dados esparsos de concentração plasmática coletados no estudo farmacocinético de 3 semanas e no estudo de acompanhamento de longo prazo em andamento. Foram incluídos na análise 232 doentes pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre os 2 meses e os 17 anos. A análise indicou que doses de 5,0 (pesos corporais de 10-20 kg) e 4,0 mg / kg / dia (pesos corporais de 20-50 kg) fornecem a mesma concentração plasmática média no estado estacionário que em adultos que recebem 200 mg / dia. A depuração plasmática estimada foi de 0,96 L/h, 1,61 L/h, 2,18 L/h e 3,19 L/h para crianças com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respectivamente. Em comparação, a depuração plasmática foi estimada em 3,58 L / h em pacientes adultos (70 kg de peso corporal). Atualmente, não há dados clínicos disponíveis em neonatos.

Gênero

Não existem diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do brivaracetam por gênero.

Etnia

A farmacocinética de brivaracetam não foi significativamente afetada pela etnia (caucasiana, asiática) em modelos de farmacocinética populacional de pacientes portadores de epilepsia. O número de pacientes com outras origens étnicas foi limitado.

Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de farmacologia de segurança, os efeitos predominantes foram relacionados com o SNC (principalmente depressão transitória do SNC e diminuição da atividade locomotora espontânea) observados em múltiplos (superiores a 50 vezes) da dose farmacologicamente ativa de brivaracetam, 2 mg/kg. A função de aprendizagem e memória não foi afetada.
Os achados não observados em estudos clínicos, mas observados nos estudos toxicológicos de dose repetida em cães em exposição semelhante à AUC plasmática clínica, foram efeitos hepatotóxicos (principalmente porfiria). No entanto, os dados toxicológicos acumulados sobre o brivaracetam e sobre um composto estruturalmente relacionado indicam que as alterações hepáticas caninas se desenvolveram por meio de mecanismos não relevantes para os seres humanos. Não foram observadas alterações hepáticas adversas em ratos e macacos após a administração crônica de brivaracetam em 5 e 42 vezes a exposição clínica da AUC. Em macacos, os sinais do SNC (prostrado, perda de equilíbrio, movimentos desajeitados) ocorreram em 64 vezes a Cmax clínica, sendo esses efeitos menos aparentes ao longo do tempo.
Os estudos de genotoxicidade não detectaram nenhuma atividade mutagênica ou clastogênica. Os estudos de carcinogenicidade não indicaram qualquer potencial oncogênico em ratos, enquanto o aumento da incidência de tumores hepatocelulares em ratinhos machos é considerado como resultado de um modo de ação não genotóxico ligado a uma indução de enzimas hepáticas semelhantes às fenobarbitonas, que é um fenómeno específico conhecido dos roedores.
O brivaracetam não afetou a fertilidade masculina ou feminina e não demonstrou potencial teratogênico em ratos ou coelhos. A embriotoxicidade foi observada em coelhos com uma dose tóxica materna de brivaracetam com um nível de exposição 8 vezes a exposição clínica da AUC na dose máxima recomendada. Em ratos, o brivaracetam demonstrou atravessar facilmente a placenta e ser excretado no leite de ratos lactantes com concentrações semelhantes aos níveis plasmáticos maternos.
O brivaracetam não mostrou qualquer potencial de dependência em ratos.

Estudos de animais jovens

Em ratos jovens, os níveis de exposição ao brivaracetam são 6 a 15 vezes maiores do que a exposição clínica à AUC na dose máxima recomendada induziram efeitos adversos no desenvolvimento (ou seja, mortalidade, sinais clínicos, diminuição do peso corporal e menor peso cerebral). Não houve efeitos adversos na função do SNC, exame neuropatológico e histopatológico cerebral. Em cães jovens, as alterações induzidas pelo brivaracetam no nível de exposição 6 vezes a AUC clínica foram semelhantes às observadas em animais adultos. Não houve efeitos adversos em nenhum dos desfechos padrão de desenvolvimento ou maturação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes (ocorreram broncoespasmos e angiodema).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ideação e comportamento suicidas

Os fármacos antiepilépticos (FAE), incluindo o brivaracetam, aumentam o risco de pensamentos ou comportamentos suicidas em pacientes que utilizam esses medicamentos para qualquer indicação. Pacientes tratados com FAE para qualquer indicação devem ser monitorados quanto ao surgimento ou agravamento de depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas e/ou quaisquer alterações incomuns de humor ou comportamento.

Análises conjuntas de 199 ensaios clínicos controlados por placebo (monoterapia ou terapia adjuvante) com 11 diferentes FAEs indicaram que pacientes que receberam FAE apresentaram um risco aproximadamente duas vezes maior (risco relativo ajustado de 1,8; IC 95%: 1,2 a 2,7) de ideação ou comportamento suicida em comparação com pacientes que receberam placebo. Nesses ensaios, com duração mediana de tratamento de 12 semanas, a taxa de incidência estimada de ideação ou comportamento suicida entre os 27.863 pacientes tratados com FAE foi de 0,43%, em comparação com 0,24% entre os 16.029 pacientes tratados com placebo, representando um aumento de aproximadamente um caso de ideação ou comportamento suicida para cada 530 pacientes tratados. Houve quatro suicídios em pacientes tratados com medicamentos nos ensaios e nenhum em pacientes tratados com placebo, mas o número é muito pequeno para se chegar a uma conclusão sobre o efeito do medicamento no suicídio.

O aumento do risco de pensamentos ou comportamentos suicidas com o uso de FAE foi observado já na primeira semana após o início do tratamento e persistiu durante toda a duração do tratamento avaliado. A maioria dos estudos incluídos na análise não ultrapassou 24 semanas, portanto, o risco de pensamentos ou comportamentos suicidas após esse período não pôde ser avaliado.

O risco de pensamentos ou comportamentos suicidas foi geralmente consistente entre os medicamentos analisados. A constatação de um risco aumentado com FAEs de diversos mecanismos de ação e em uma ampla gama de indicações sugere que esse risco se aplica a todos os FAEs utilizados

para qualquer indicação. O risco não variou substancialmente com a idade (5–100 anos) nos ensaios clínicos analisados. A Tabela abaixo mostra o risco absoluto e relativo por indicação para todos os FAE avaliados.

Tabela: Risco de pensamentos ou comportamentos suicidas por indicação de medicamento antiepiléptico na análise combinada.

Indicação	**Placebo** Pacientes com eventos por 1.000 pacientes	**FAE** Pacientes com eventos por 1.000 pacientes	**Risco relativo:** Incidência de eventos em pacientes com FAE/incidência em pacientes com placebo	**Diferença de risco:** Pacientes em uso de medicamentos adicionais com eventos por 1.000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3,5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8,5	1,5	2.9
Outro	1.0	1.8	1.9	0,9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

O risco relativo de pensamentos ou comportamentos suicidas foi maior em ensaios clínicos com pacientes com epilepsia do que em ensaios clínicos com pacientes com doenças psiquiátricas ou outras doenças, mas as diferenças de risco absoluto foram semelhantes para epilepsia e indicações psiquiátricas.

Qualquer pessoa que esteja considerando prescrever brivaracetam ou qualquer outro FAE deve ponderar os riscos de pensamentos ou comportamentos suicidas em relação aos riscos de não tratar a condição subjacente. A epilepsia e muitas outras condições para as quais os FAEs são prescritos estão associadas à morbidade e mortalidade, bem como a um risco aumentado de pensamentos e comportamentos suicidas. Se pensamentos ou comportamentos suicidas ocorrerem durante o tratamento, deve-se considerar se o início desses sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à condição que está sendo tratada.

Reações adversas neurológicas

O brivaracetam causa sonolência, fadiga, tontura e comprometimento da coordenação motora. Os pacientes devem ser monitorados quanto a esses sinais e sintomas e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas até que estejam suficientemente familiarizados com o brivaracetam para avaliar se o medicamento afeta negativamente sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Sonolência e fadiga:
O aumento da sonolência e das reações adversas relacionadas à fadiga (astenia, mal-estar, hipersonia, sedação e letargia) são dose-dependentes. Em estudos controlados de fase 3 para o tratamento adjuvante da epilepsia, esses eventos foram relatados em 25% dos pacientes randomizados para receber brivaracetam em doses de pelo menos 50 mg/dia (20% com 50 mg/dia, 26% com 100 mg/dia e 27% com 200 mg/dia), em comparação com 14% dos pacientes que receberam placebo. O maior risco ocorre no início do tratamento, mas esses eventos podem ocorrer a qualquer momento.

Tonturas e distúrbios na marcha e na coordenação:
O brivaracetam causa reações adversas relacionadas a tontura e distúrbios da marcha e da coordenação (tontura, vertigem, distúrbios do equilíbrio, ataxia, nistagmo, alterações da marcha e coordenação anormal). Em estudos controlados de fase 3 para o tratamento adjuvante da epilepsia, esses eventos foram relatados em 16% dos pacientes randomizados para receber brivaracetam em doses de pelo menos 50 mg/dia, em comparação com 10% dos pacientes que receberam placebo. O risco é maior no início do tratamento, mas pode ocorrer a qualquer momento.

Reações adversas psiquiátricas

O brivaracetam causa reações adversas psiquiátricas. Em estudos de fase 3, controlados e adjuvantes para epilepsia, reações adversas psiquiátricas foram relatadas em aproximadamente 13% dos pacientes que receberam brivaracetam (pelo menos 50 mg/dia), em comparação com 8% dos pacientes que receberam placebo. Os eventos psiquiátricos incluíram sintomas não psicóticos (irritabilidade, ansiedade, nervosismo, agressividade, beligerância, raiva, agitação, inquietação, depressão, humor deprimido, choro, apatia, alteração do humor, oscilações de humor, labilidade afetiva, hiperatividade psicomotora, comportamento anormal e transtorno de adaptação) e sintomas psicóticos (transtorno psicótico com alucinações, paranoia, psicose aguda e comportamento psicótico). 1,7% dos pacientes adultos tratados com brivaracetam interromperam o tratamento devido a reações psiquiátricas, em comparação com 1,3% dos pacientes que receberam placebo.

Reações adversas psiquiátricas também foram observadas em estudos pediátricos abertos e foram geralmente semelhantes às observadas em adultos.

Hipersensibilidade: broncoespasmo e angiodema

Brivaracetam pode causar reações adversas de hipersensibilidade. Broncoespamo e angiodema foram relatados em pacientes que tomaram brivaracetam. Se um paciente desenvolver reações de hipersensibilidade após o tratamento de brivaracetam, o medicamento deve ser descontinuado. Brivaracetam é contraindicado em pacientes com reação de hipersensibilidade prévia ao brivaracetam ou a qualquer um dos ingredientes inativos (ver item 4. Contraindicações).

Reações dermatológicas graves

Reações dermatológicas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatadas em pacientes tratados com brivaracetam. O tempo para o início da reação dermatológica grave variou de 3 a 45 dias após o início do tratamento com brivaracetam nos casos relatados. O tratamento com brivaracetam deve ser interrompido ao primeiro sinal de erupção cutânea, a menos que seja claramente não relacionada ao medicamento. Se os sinais ou sintomas sugerirem uma reação dermatológica grave, o brivaracetam não deve ser reiniciado e uma terapia alternativa deve ser considerada.

Descontinuação do uso de fármacos antiepilépticos (FAEs)

Assim como ocorre com a maioria dos FAEs, o brivaracetam geralmente deve ser descontinuado gradualmente devido ao risco de aumento da frequência de crises convulsivas e estado de mal epiléptico. No entanto, se a descontinuação se tornar necessária devido a um evento adverso grave, a interrupção imediata pode ser considerada.

Abuso

Em um estudo de potencial de abuso humano, doses únicas de brivaracetam em doses terapêuticas e supraterapêuticas foram comparadas ao alprazolam (C-IV) (1,5 mg e 3 mg). Brivaracetam, na dose única recomendada (50 mg) causou menos efeitos sedativos e eufóricos do que o alprazolam, no entanto, brivaracetam em doses únicas supraterapêuticas (200 mg e 1000 mg) foi semelhante ao alprazolam em outras medidas de abuso.

Dependência

Não houve evidência de potencial de dependência física ou síndrome de abstinência com brivaracetam em uma revisão conjunta de estudos de terapia adjuvante controlados por placebo.

Comprometimento hepático

Os dados clínicos sobre a utilização de brivaracetam são limitados em doentes com compromisso hepático pré-existente. É recomendado a correção da dose em doentes com compromisso hepático (ver item 9. Posologia).

Mulheres com potencial para engravidar

O médico deve discutir o planejamento familiar e os métodos de contracepção em mulheres com potencial para engravidar que tomam brivaracetam. Se a mulher desejar engravidar, o uso de brivaracetam deve ser cuidadosamente reavaliado.

Uso durante a gravidez

Categoria de Risco na Gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Risco relacionado com a epilepsia e medicamentos antiepilépticos em geral

Para todos os medicamentos antiepilépticos, foi demonstrado que na prole de mulheres tratadas com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior do que a taxa de aproximadamente 3% na população em geral. Na população tratada, foi observado um aumento nas malformações com a politerapia; no entanto, a extensão em que o tratamento e/ou a condição subjacente são responsáveis não foi elucidada. A descontinuação dos tratamentos antiepilépticos pode resultar na exacerbação da doença, o que pode ser prejudicial para a mãe e o feto.

Risco relacionado com o uso de brivaracetam

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de brivaracetam em mulheres grávidas. Não existem dados sobre a transferência placentária no ser humano, mas o brivaracetam demonstrou atravessar facilmente a placenta em ratos. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. Os estudos em animais não detectaram qualquer potencial teratogênico do brivaracetam.

Em estudos clínicos, o brivaracetam foi utilizado como terapêutica adjuvante e, quando utilizado com carbamazepina, induziu um aumento relacionado com a dose na concentração do metabolito ativo, carbamazepina-epóxido. Não há dados suficientes para determinar o significado clínico desse efeito na gravidez.
Como medida de precaução, o brivaracetam não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja clinicamente necessário, ou seja, (se o benefício para a mãe superar claramente o risco potencial para o feto).

Lactação

Brivaracetam é excretado no leite humano materno.
O médico deve decidir sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção do tratamento com brivaracetam, tendo em conta o benefício do medicamento para a mãe. Em caso de administração concomitante de brivaracetam e carbamazepina, a quantidade de epóxido-carbamazepina excretado no leite materno pode aumentar. Não há dados suficientes para determinar o significado clínico.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

Carcinogênese

Em um estudo de carcinogenicidade em camundongos, a administração oral de brivaracetam (0, 400, 550 ou 700 mg/kg/dia) durante 104 semanas aumentou a incidência de tumores hepáticos (adenoma hepatocelular e carcinoma) em camundongos machos nas duas doses mais elevadas testadas. Na dose (400 mg/kg) que não apresentou aumento na incidência de tumores hepáticos, a exposição plasmática (AUC) foi aproximadamente a mesma

observada em humanos na dose máxima recomendada (DMR) de 200 mg/dia.

A administração oral (0, 150, 230, 450 ou 700 mg/kg/dia) em ratos durante 104 semanas resultou em uma maior incidência de tumores do timo (timoma benigno) em ratas na dose mais alta avaliada. Na dose mais alta não associada ao aumento de tumores do timo, a exposição plasmática foi aproximadamente 9 vezes maior do que a observada em humanos com o DMR.

Mutagênese

O brivaracetam não apresentou genotoxicidade em ensaios *in vitro* (teste de Ames, linfoma de camundongo e aberração cromossômica em células CHO) ou *em ensaios in vivo* (micronúcleos na medula óssea de ratos).

Comprometimento da fertilidade

Não há dados em humanos sobre o efeito de brivaracetam na fertilidade.
A administração oral de brivaracetam (0, 100, 200 ou 400 mg/kg/dia) a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento e o início da gestação não produziu efeitos adversos sobre a fertilidade. A dose mais elevada testada foi associada a exposições plasmáticas aproximadamente 6 (machos) e 13 (fêmeas) superiores às observadas em humanos na dose máxima tolerada (DMT).

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os efeitos de brivaracetam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados.
Devido a possíveis diferenças na sensibilidade individual, alguns pacientes podem apresentar sonolência, tontura e outros sintomas relacionados ao sistema nervoso central (SNC). Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir um carro ou operar outras máquinas potencialmente perigosas até que estejam familiarizados com os efeitos do brivaracetam em sua capacidade de realizar tais atividades.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento e ao aumentar a dose, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com brivaracetam devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

Briveka 25 mg e 50 mg:
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido.

Briveka 100 mg:
Atenção: Contém 395,56 mg de lactose (tipo de açúcar) /comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Briveka 25 mg e 100 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

Interações Farmacodinâmicas

Tratamento concomitante com levetiracetam

Nos estudos clínicos, embora os números tenham sido limitados, não foi observado qualquer benefício do brivaracetam versus placebo em doentes a tomar levetiracetam concomitantemente. Não foi observada qualquer preocupação adicional de segurança ou tolerabilidade (ver secção 5.1).

Interações com álcool

Em um estudo de interação farmacocinética e farmacodinâmica entre a dose única de brivaracetam 200 mg e a infusão contínua de etanol 0,6 g / L em indivíduos saudáveis, não houve interação farmacocinética, mas o brivaracetam aproximadamente dobrou o efeito do álcool na função psicomotora, atenção e memória. A ingestão de brivaracetam com álcool não é recomendada.

Eletrofisiologia cardíaca:
Em uma dose quatro vezes maior que a dose máxima recomendada, o brivaracetam não prolongou o intervalo QT a um grau clinicamente relevante.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética do brivaracetam.

Dados *in vitro* sugerem que o brivaracetam tem um baixo potencial de interação. A principal via de disposição do brivaracetam é por hidrólise independente do CYP. Uma segunda via de disposição envolve hidroxilação mediada por CYP2C19

As concentrações plasmáticas de brivaracetam podem aumentar quando co-administradas com inibidores fortes do CYP2C19 (por exemplo, fluconazol e fluvoxamina), mas o risco de uma interação clinicamente relevante mediada pelo CYP2C19 é considerado baixo.

Dados clínicos limitados estão disponíveis, o que implica que a administração concomitante de canabidiol pode aumentar a exposição plasmática do brivaracetam, possivelmente por meio da inibição CYP2C19, mas a relevância clínica é incerta.

Rifampicina

A administração concomitante com rifampicina diminui as concentrações plasmáticas de brivaracetam, provavelmente por indução do CYP2C19. A dose de brivaracetam deve ser aumentada em até 100% (ou seja, dobrada) em pacientes que recebem tratamento concomitante com rifampicina.

Fármacos Antiepiléticos (FAEs) fortes indutores enzimáticos

As concentrações plasmáticas de brivaracetam diminuem quando coadministradas com fármacos antiepilépticos fortes indutores de enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), mas não é necessário ajuste da dose (ver tabela 2).

Outros indutores enzimáticos

Outros indutores enzimáticos fortes, como a erva de São João (*Hypericum perforatum*), podem diminuir a exposição sistêmica do brivaracetam. Portanto, a erva de São João deve ser utilizada com cautela.

Efeitos de brivaracetam em outros medicamentos

O brivaracetam administrado 50 ou 150 mg/dia não afetou a AUC do midazolam (metabolizado pelo CYP3A4). O risco de interações clinicamente relevantes do CYP3A4 é considerado baixo.

Estudos *in vitro* mostraram que o brivaracetam exibe pouca ou nenhuma inibição das isoformas do CYP450, exceto para CYP2C19. O brivaracetam pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 (por exemplo, lanzoprazol, omeprazol, diazepam). Quando testado in vitro, o brivaracetam não induziu o CYP1A1/2, mas induziu o CYP3A4 e o CYP2B6. Não foi encontrada indução do CYP3A4 in vivo (ver midazolam acima). A indução do CYP2B6 não foi investigada in vivo e o brivaracetam pode diminuir as concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 (por exemplo, efavirenz). In vitro, estudos de interação para determinar os potenciais efeitos inibitórios nos transportadores concluíram que não houve efeitos clinicamente relevantes, exceto para OAT3. In vitro, o brivaracetam inibe o OAT3 com uma concentração inibitória máxima 42 vezes maior que a Cmax na dose clínica mais alta. Brivaracetam 200mg/dia pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos transportados pelo OAT3.

O brivaracetam é eliminado por múltiplas vias, incluindo excreção renal, hidrólise não mediada por CYP e oxidações mediadas por CYP.

In vitro, o brivaracetam não é um substrato da glicoproteína P humana (P-gp), das proteínas de resistência a múltiplos medicamentos (MRP) 1 e 2, e provavelmente também não do polipeptídeo transportador aniônico orgânico 1B1 (OATP1B1) e 1B3 (OATP1B3).

Ensaios ***in vitro*** demonstraram que a disposição do brivaracetam não deve ser significativamente afetada por inibidores de CYP (por exemplo, CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4).

In vitro, o brivaracetam não foi um inibidor das enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ou dos transportadores P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OCT1 em concentrações clinicamente relevantes. ***In vitro***, o brivaracetam também não induziu a CYP1A2.

Outros medicamentos antiepilépticos

As interações potenciais entre brivaracetam (50 mg/dia a 200 mg/dia) e outros fármacos antiepilépticos (FAEs) foram investigadas em uma análise combinada das concentrações plasmáticas de medicamentos de todos os estudos de fase 2-3 em uma análise farmacocinética populacional de estudos clínicos de fase 2-3 controlados por placebo e em estudos dedicados de interação medicamentosa (para os seguintes FAEs: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e topiramato).

O efeito das interações na concentração plasmática é resumido na tabela 1 (o aumento é indicado como "↑" e a diminuição como "↓", a área sob a curva de concentração plasmática versus tempo é "AUC", a concentração máxima observada é Cmax).

Tabela 2: Interações farmacocinéticas entre brivaracetam e outros FAEs

FAE coadministrado	**Influência do FAE sobre a concentração plasmática de brivaracetam**	**Influência de brivaracetam sobre a concentração plasmática do FAE**
carbamazepina	AUC 29% ↓ Cmax 13 % ↓ Não é necessário ajuste da dose	Carbamazepina - Nenhuma Carbamazepina-epóxi ↑ Não é necessário ajuste da dose.
clobazam	Dados não disponíveis	Nenhuma
clonazepam	Dados não disponíveis	Nenhuma
lacosamida	Dados não disponíveis	Nenhuma
lamotrigina	Nenhuma	Nenhuma
levetiracetam	Nenhuma	Nenhuma

oxcarbazepina	Nenhuma	Nenhuma (derivado monohidroxi, MHD)
fenobarbital	AUC 19% ↓ Não é necessário ajuste da dose	Nenhuma
fenitoína	AUC21% ↓ Ajuste de dose não requerido	AUC 20% ↑ * Cmax 20% ↑ *
pregabalina	Dados não disponíveis	Nenhuma
topiramato	Nenhuma	Nenhuma
ácido valproico	Nenhuma	Nenhuma
zonisamida	Dados não disponíveis	Nenhuma

*com base em um estudo envolvendo a administração de uma dose supraterapêutica de 400 mg/dia de brivaracetam

Carbamazepina

O brivaracetam é um inibidor reversível moderado de epóxido hidrolase, resultando em concentração aumentada de carbamazepina-epóxido, um metabólito ativo da carbamazepina. Em estudos clínicos controlados, a concentração plasmática de carbamazepina-epóxido aumentou em média 37%, 62% e 98% com pequena variabilidade, com doses de brivaracetam de 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respectivamente. Não foram observados riscos de segurança. Não houve efeito aditivo do brivaracetam e do valproato AUC do carbamazepina-epóxido.

Contraceptivos orais

A coadministração de brivaracetam (100 mg/dia) com contraceptivo oral contendo etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg) não influenciou a farmacocinética de quaisquer dos fármacos.

Quando o brivaracetam foi coadministrado em dose de 400 mg/dia (duas vezes a dose diária recomendada) com um contraceptivo oral contendo etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg), uma redução das AUCs de estrogênio e progestina de 27% e 23%, respectivamente, foi observada sem impacto na supressão da ovulação. Em geral, não houve alteração nos perfis de concentração-tempo dos marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG).

Relatórios de pós-comercialização apontam potencial interação medicamentosa do brivaracetam com diversos outros fármacos: apalutamida, brexonolona, buprenorfina, escetamina, cariprazina, cetamina, propoxifeno, oxibato de sódio, hidroxicloroquina e calcifediol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Briveka possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação e deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Briveka 25 mg: comprimidos revestidos oblongos, biconvexos, lisos, de cor cinza.
Briveka 50 mg: comprimidos revestidos oblongos, biconvexos, lisos, de cor amarelo.
Briveka 100 mg: comprimidos revestidos oblongos, biconvexos, lisos, de cor cinza.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Os comprimidos revestidos devem ser tomados por via oral e engolidos com auxílio de líquido.

Briveka pode ser ingerido durante a alimentação ou em jejum.

Posologia

O médico deve prescrever a concentração mais adequada de acordo com peso e a dose.

Ao iniciar o tratamento, não é necessário aumentar a dose gradualmente. A dosagem deve ser ajustada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade (peso igual ou superior a 25kg) está resumida na tabela seguinte. A dose deve ser administrada em duas doses igualmente divididas, com aproximadamente 12 horas de intervalo.

Dose inicial recomendada	Dose de manutenção recomendada	Faixa de doses terapêuticas*
Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50kg, e adultos		
50mg/dia (ou 100mg/dia) **	100mg/dia	50 – 200mg/dia
Adolescentes e crianças com peso entre 25kg a menos de 50kg		
(até 2mg/kg/dia) **	2mg/kg/dia	2 – 4mg/kg/dia

* Com base na resposta individual do paciente, a dose pode ser ajustada dentro dessa faixa de dose efetiva.
**Com base na avaliação do médico sobre a necessidade de controle de convulsões.

Adultos
A dose inicial recomendada é de 50 mg/dia ou 100 mg/dia, com base na avaliação do médico sobre a redução necessária das convulsões versus possíveis efeitos colaterais.
Com base na resposta individual do paciente e tolerabilidade, a dose pode ser ajustada na faixa de dose efetiva de 50 mg/dia a 200 mg/dia.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50kg
A dose inicial recomendada é de 50 mg/dia. Briveka também pode ser iniciado com 100 mg/dia com base na avaliação do médico sobre a necessidade de controle das convulsões. A dose de manutenção recomendada é de 100 mg/dia.
Com base na resposta individual do paciente, a dose pode ser ajustada no intervalo de doses efetivas de 50 mg/dia a 200 mg/dia.

Adolescentes e crianças com peso entre 25kga menos de 50kg
Briveka pode ser iniciado em doses de 2 mg / kg / dia com base na avaliação do médico sobre a necessidade de controle das convulsões. A dose de manutenção recomendada é de 2 mg/kg/dia. Para o regime de dose de 1mg/kg/dia, Briveka não deve ser utilizado.
Com base na resposta individual do paciente, a dose pode ser ajustada na faixa de dose efetiva de 2 mg / kg / dia a 4 mg / kg / dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Esquecimento de dose

Em caso de esquecimento de uma dose ou mais, recomenda-se a tomada de uma dose única assim que se lembrar e a tomadada dose seguinte no horário habitual da manhã ou da noite. Isso pode evitar que a concentração plasmática de brivaracetam caia abaixo do nível de eficácia e evitar a ocorrência de convulsões.

Descontinuação

Tal como acontece com a maioria dos medicamentos antiepilépticos, Briveka geralmente deve ser descontinuado gradualmente devido ao risco de aumento da frequência de convulsões e estado de mal epiléptico. No entanto, se for necessário interromper o uso devido a um evento adverso grave, a descontinuação rápida pode ser considerada.

Uso em populações especiais

Pacientes idosos
Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (65 anos de idade ou mais). A experiência clínica nesses pacientes é limitada.

Comprometimento renal
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal. O brivaracetam não é recomendado em pacientes com doença renal em estágio terminal em diálise devido à ausência de dados.

Com base em dados em adultos, não é necessário ajuste da dose em pacientes pediátricos com comprometimento renal. Não existem dados clínicos disponíveis em pacientes pediátricos com comprometimento renal.

Comprometimento hepático
A exposição ao brivaracetam foi aumentada em pacientes com doença hepática crônica. Em pacientes com comprometimento hepático, recomendam- se as seguintes doses ajustadas, administradas em 2 doses fracionadas, com aproximadamente 12 horas de intervalo, para todas as fases do comprometimento hepático. Não existem dados clínicos disponíveis em pacientes pediátricos com comprometimento hepático.

Idade e peso corporal	Dose inicial recomendada	Dose máxima diária recomendada
Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50kg, e adultos	50mg/dia	150mg/dia
Adolescentes e crianças com peso entre 25kg a menos de 50kg	2mg/kg/dia	3mg/kg/dia

Para adolescentes e crianças com peso entre 25kg a menos de 50kg com comprometimento hepático e sob o regime de dose de 1mg/kg/dia, Briveka não deve ser utilizado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente reportadas (>10%) no tratamento com brivaracetam foram sonolência (14,3%) e tontura (11,0%), normalmente com intensidade leve a moderada. Sonolência e fadiga foram relatadas em maior incidência com aumento da dose.
A taxa de descontinuação decorrente de reações adversas foi de 3,5%, 3,4% e 4,0% para pacientes randomizados para brivaracetam em doses de,respectivamente, 50 mg/dia, 100 mg/dia e 200 mg/dia, respectivamente, e 1,7% para pacientes randomizados para placebo. As reações adversas que mais frequentemente resultaram em descontinuação do tratamento foram convulsão (0,8%) e tontura (0,8%).

Lista de reações adversas

Na relação abaixo, as reações adversas, que foram identificadas com base na revisão do banco de dados de segurança de três estudos de dose fixa controlados por placebo, em indivíduos ≥ 16 anos de idade, são listados por classe e frequências de sistemas de órgãos.

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento): sonolência e tontura.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento): gripe, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, vertigem, convulsão, infecções do trato respiratório superior, tosse, náusea, vômitos, constipação, diminuição de apetite, fadiga, distúrbios da coordenação e do equilíbrio cerebelar (distúrbios da coordenação e do equilíbrio cerebelar incluem ataxia, distúrbio de equilíbrio, coordenação anormal e nistagmo).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento): neutropenia, hipersensibilidade tipo I, agressividade, agitação, ideação suicida e distúrbios psicóticos.

Frequência desconhecida: Reações dermatológicas graves (por exemplo, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Descrição das reações adversas selecionadas

A neutropenia foi reportada em 0,5% (6/1099) dos pacientes no grupo brivaracetam e 0% (0/459) dos pacientes no grupo placebo. Quatro desses indivíduos diminuíram a contagem de neutrófilos no início do estudo e experimentaram diminuição adicional na contagem de neutrófilos após o início do tratamento com brivaracetam. Nenhum dos 6 casos de neutropenia foi grave, necessitou de qualquer tratamento específico ou levou à descontinuação do brivaracetam e nenhum teve infecções associadas.

Ideação suicida foi reportada em 0,3% (3/1099) dos pacientes no grupo brivaracetam e 0,7% (3/459) dos pacientes no grupo placebo. Em estudos clínicos de curto prazo de brivaracetam em pacientes epilépticos, não houve casos de suicídio ou tentativa de suicídio, entretanto, ambos foram reportados em estudos de extensão abertos.

Reações sugestivas de hipersensibilidade imediata (tipo I) foram relatadas em um pequeno número de pacientes (9/3022) durante o desenvolvimento clínico.

População pediátrica

O perfil de segurança do brivaracetam observado em crianças a partir de 1 mês de idade foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Nos estudos abertos, não controlados e a longo prazo, foi notificada ideação suicida em 4,7% dos doentes pediátricos avaliados a partir dos 6 anos (mais frequente em adolescentes) em comparação com 2,4% dos adultos e foram notificadas perturbações comportamentais em 24,8% dos doentes pediátricos em comparação com 15,1% dos adultos. A maioria dos eventos foi de intensidade leve ou moderada, não foram graves e não levaram à descontinuação do medicamento do estudo. Uma reação adversa adicional relatada em crianças foi hiperatividade psicomotora (4,7%).

Idoso
Em estudo Fase 2/3 de brivaracetam com 130 idosos inscritos (44 com epilepsia), 100 tinham entre 65 e 74 anos e 30 entre 75 e 84 anos. O perfil de segurança em pacientes idosos parece ser semelhante ao observado em pacientes adultos mais jovens.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Há experiência clínica limitada com a superdose de brivaracetam em humanos. Sonolência e tontura foram reportadas por um paciente recebendo dose única de 1400 mg de brivaracetam.

As seguintes reações adversas foram relatadas com overdose de brivaracetam: náusea, vertigem, distúrbio do equilíbrio, ansiedade, fadiga, irritabilidade, agressão, insônia, depressão, ideação suicida, diplopia e bradicardia na experiência pós-comercialização. Em geral, as reações adversas associadas à overdose de brivaracetam foram consistentes com as reações adversas conhecidas.

Controle da superdose

Não existe um antídoto específico para a superdose com brivaracetam. Em caso de superdose, o médico de realizar o monitoramento dos sinais vitais. Não há dados sobre a remoção de brivaracetam utilizando-se hemodiálise, mas como menos de 10% de brivaracetam é excretado na urina, não se espera que a hemodiálise melhore a depuração da brivaracetam.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2214.0141

Fabricado por:
Monte Verde S.A.
Província San Juan – Argentina

Importado e Registrado por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
CNPJ 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/06/2026.

VPS 0075-02

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/09/2026	N/A	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens	VP e VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE/PVC TRANS X 10 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE/PVC TRANS X 30 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE/PVC TRANS X 60 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE/PVC TRANS X 10 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE/PVC TRANS X 60 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE/PVC TRANS X 60