

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg brivaratsetaami.

Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg brivaratsetaami.

Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg brivaratsetaami.

Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg brivaratsetaami.

Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg brivaratsetaami.

Teadavalevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 88 mg laktoosi.

Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 94 mg laktoosi.

Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 189 mg laktoosi.

Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 75 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 283 mg laktoosi.

Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 377 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

#### Brivact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni valkjad ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 6,5 mm, mille ühel küljel on pimeüritükk „u10“.

#### Brivact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hallid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 8,9 mm x 5,0 mm, mille ühel küljel on pimeüritükk „u25“.

#### Brivact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 11,7 mm x 6,6 mm, mille ühel küljel on pimeüritükk „u50“.

#### Brivact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punakaslillad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 13,0 mm x 7,3 mm, mille ühel küljel on pimeüritükk „u75“.

#### Brivact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rohekashallid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 14,5 mm x 8,1 mm, mille ühel küljel on pimeüritükk „u100“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Brivact on näidustatud partsiaalsete hoogude (sekundaarse generaliseerumisega või ilma) täiendavaks raviks epilepsiaiga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Arst peab välja kirjutama kõige sobivama ravimvormi ja tugevuse, lähtuvalt kehakaalust ja annusest.

##### *Täiskasvanud*

Soovitav algannus on kas 50 mg ööpäevas või 100 mg ööpäevas, põhinedes arsti hinnangul krampide vähendamise vajalikkus *versus* võimalikud kõrvaltoimed. Annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jaotatuna, üks annus hommikul ja teine õhtul. Individuaalse ravivastuse ja taluvuse põhjal võib annust kohandada vahemikus 50...200 mg ööpäevas.

##### *Lapsed (alates 4 aasta vanusest) ja noorukid kehakaaluga 50 kg või rohkem*

Soovitav algannus on 50 mg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annusega 100 mg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. Annus tuleb manustada kaheks võrdseks annuseks jaotatult, üks hommikul ja üks õhtul. Soovitav säilitusannus on 100 mg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 50 mg ööpäevas kuni 200 mg ööpäevas.

### *Lapsed (alates 4 aasta vanusest) ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg*

Soovitatav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annusega 2 mg/kg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. Annus tuleb manustada kaheks võrdseks annuseks jaotatult, üks hommikul ja üks öhtul. Soovitatav säilitusannus on 2 mg/kg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 1 mg/kg ööpäevas kuni 4 mg/kg ööpäevas.

Järgmises tabelis on kokku võetud soovitatav annustamine lastele ja noorukitele alates 4 aasta vanusest.

	Lapsed ( $\geq 4$ aastat) ja noorukid $\geq 50$ kg	Lapsed ( $\geq 4$ aastat) ja noorukid $< 50$ kg
	Manustatuna 2 võrdselt jagatud annusena	Manustatuna 2 võrdselt jagatud annusena
Terapeutiline annusevahemik	50...200 mg ööpäevas	1...4 mg/kg ööpäevas
Soovitatav algannus	50 mg ööpäevas (või 100 mg ööpäevas)*	1 mg/kg ööpäevas (või 2 mg/kg ööpäevas)*
Soovitatav säilitusannus	100 mg ööpäevas	2 mg/kg ööpäevas

\* Vastavalt arsti hinnangule krambivastase ravi vajalikkuse kohta.

### *Vahelejäänud annused*

Kui patsient unustab ühe või rohkem annuseid manustamata, on soovitatav manustada üksikannus niipea, kui see meelde tuleb ning võtta järgmine annus tavalisel hommikul või öhtusel ajal. See võib ära hoida brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni languse allapoole efektiivset taset ja läbimurde hoogude tekke.

### *Ravi lõpetamine*

Kui ravi brivaratsetaamiga tuleb lõpetada, on soovitatav annust järk-järgult vähendada 50 mg/ööpäevas igal nädalal. Pärast nädala kestnud ravi annusega 50 mg ööpäevas on soovitatav viimasel ravinädalal kasutada annust 20 mg ööpäevas.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kliiniline kogemus 65-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud.

#### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirete korral ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmete puudumise tõttu ei soovitata brivaratsetaami kasutada dialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Täiskasvanute andmetest lähtuvalt ei ole neerufunktsiooni häiretega lastel annuse kohandamine vajalik.

#### *Maksakahjustus*

Kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel suurenes brivaratsetaami ekspositsioon. Täiskasvanutel tuleb kaaluda algannusena 50 mg ööpäevas kasutamist. Lastel ja noorukitel kehakaaluga 50 kg ja rohkem on soovitatav algannus 50 mg ööpäevas. Maksakahjustuse kõigi raskusastmete puhul on soovitatav maksimaalne ööpäevane annus 150 mg kaheks annuseks jaotatuna (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg on soovitatav algannus 1 mg/kg ööpäevas. Maksimaalne annus ei tohi ületada 3 mg/kg ööpäevas. Maksakahjustusega laste kohta puuduvad kliinilised andmed.

#### *Alla 4 aasta vanused lapsed*

Brivaratsetaami ohutus ja efektiivsus alla 4 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### Manustamisviis

Brivaratsetaami õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta suu kaudu, neelates need tervelt koos vedelikuga. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

#### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Suitsidaalsed mõtted ja käitumine

Erinevatel näidustustel epilepsiavastaseid ravimeid (sh brivaratsetaami) saanud patsientidel on teatatud suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on samuti näidanud suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism on teadmata ning olemasolevad andmed ei välista võimalikku suuremat riski brivaratsetaami puhul.

Patsiente tuleb jälgida suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsidaalsete mõtete või käitumise ilmnemisel tuleb pöörduda arsti poole. Vt ka lõik 4.8, „Lapsed“.

##### Maksakahjustus

Brivaratsetaami kasutamise kohta olemasoleva maksakahjustusega patsientidel on kliinilisi andmeid piiratud hulgal. Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

##### Abiained

###### *Laktoositalumatus*

Brivaratsetaami õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

###### *Naatriumisaldus*

Brivaratsetaami õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, seega on põhimõtteliselt „naatriumivabad“.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

##### Farmakodünaamilised koostoimed

###### *Samaaegne ravi levetiratsetaamiga*

Piiratud arvuga kliinilistes uuringutes ei täheldatud brivaratsetaami eeliseid võrreldes platseeboga patsientide puhul, kes kasutasid samaaegselt levetiratsetaami. Täiendavaid ohutuse või talutavuse probleeme ei täheldatud (vt lõik 5.1).

###### *Koostoime alkoholiga*

Farmakokineetilise ja farmakodünaamilise koostoime uuringus tervetel isikutel brivaratsetaami 200 mg ühekordse annuse ja etanooli 0,6 g/l püsiinfusiooni vahel farmakokineetiline koostoime

puudus, kuid brivaratsetaam ligikaudu kahekordistas alkoholi toimet psühhomotoorsele funktsioonile, tähelepanuvõimele ja mälule. Brivaratsetaami võtmine koos alkoholiga ei ole soovitatav.

### Farmakokineetilised koostoimed

#### *Teiste ravimite toime brivaratsetaami farmakokineetikale*

*In vitro* uuringud näitavad, et brivaratsetaami koostoimete tekke potentsiaal on madal. Brivaratsetaami põhiline metabolismi rada on CYP-sõltumatu hüdroolüüs. Teine metabolismi rada hõlmab hüdroksüülimist, mida vahendab CYP2C19 (vt lõik 5.2).

Tugevate CYP2C19 inhibiitorite (nt flukonasool, fluvoksamiin) samaaegsel manustamisel võib suureneda brivaratsetaami plasmakontsentratsioon, kuid risk kliiniliselt oluliste CYP2C19-vahendatud koostoimete tekkeks arvatakse olevat väike.

#### *Rifampitsiin*

Tervetel vabatahtlikel vähenes tugeva ensüümi indutseerija rifampitsiini (600 mg/ööpäevas 5 päeva jooksul) samaaegsel manustamisel brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni kõvera alune ala (AUC) 45% võrra. Kui alustatakse või lõpetatakse patsiendi ravi rifampitsiiniga, peab raviarst kaaluma brivaratsetaami annuse kohandamist.

#### *Tugeva ensüüme indutseeriva toimega epilepsiavastased ravimid*

Tugeva ensüüme indutseeriva toimega epilepsiavastaste ravimite (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin) samaaegsel kasutamisel võib väheneda brivaratsetaami kontsentratsioon, kuid annuse kohandamine ei ole vajalik (vt tabel 1).

#### *Muud ensüümide indutseerijad*

Muude tugevate ensüüme indutseerivate ainete (nt liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) puhul võib samuti oodata brivaratsetaami süsteemse ekspositsiooni vähenemist. Seetõttu on ravi alustamisel või lõpetamisel liht-naistepunaga vajalik ettevaatus.

#### *Brivaratsetaami toime teistele ravimitele*

Brivaratsetaam annustes 50 mg või 150 mg ööpäevas ei mõjutanud midasolaami AUC'd (metaboliseerub CYP3A4 vahendusel). Risk kliiniliselt olulisteks CYP3A4 koostoimeteks arvatakse olevat madal.

*In vitro* uuringud on näidanud, et brivaratsetaam inhibeerib vähesel määral või ei inhibeeri üldse CYP450 isovorme, välja arvatud CYP2C19. Brivaratsetaam võib suurendada CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsioone (nt lansoprasool, omeprasool, diasepaam). *In vitro* uuringutes ei indutseerinud brivaratsetaam CYP1A1/2, kuid indutseeris kergelt CYP3A4 ja CYP2B6. *In vivo* ei tuvastatud CYP3A4 indutseerimist (vt midasolaam eespool). CYP2B6 indutseerimist ei ole *in vivo* uuritud ja brivaratsetaam võib vähendada CYP2B6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsioone (nt efavirens). *In vitro* koostoimete uuringutes, mis hindasid võimalikku inhibeerivat toimet transporteritele, ei leitud kliiniliselt olulisi toimeid, v.a anioon-transportersüsteemi-3 (OAT3) puhul. Brivaratsetaam inhibeerib *in vitro* OAT3 maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist poole kontsentratsioonis, mis on 42 korda kõrgem suurima kliinilise annuse  $C_{max}$ -st. Brivaratsetaam annuses 200 mg ööpäevas võib suurendada OAT3 poolt transporditavate ravimite plasmakontsentratsiooni.

### Epilepsiavastased ravimid

Võimalikke koostoimeid brivaratsetaami (50...200 mg ööpäevas) ja teiste epilepsiavastaste ravimite vahel uuriti kõikidest II-III faasi uuringutest saadud ravimi plasmakontsentratsiooni andmete kombineeritud analüüsis, platseebokontrolliga II-III faasi uuringute populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ning avatud ravimite koostoimete uuringutes (epilepsiavastased ravimid: karbamasepiin, lamotrigiin, fenütoiin ja topiramaat). Koostoimete mõju plasmakontsentratsioonile on kokku võetud tabelis 1 (suurenemine on näidatud kui „↑“ ning vähenemine kui „↓“, plasmakontsentratsiooni alune ala *versus* aeg kui „AUC“, maksimaalne kontsentratsioon kui  $C_{max}$ ).

Tabel 1: Farmakokineetilised koostoimed brivaratsetaami ja teiste epilepsiavastaste ravimite vahel

Samaaegselt manustatav epilepsiavastane ravim	Epilepsiavastase ravimi toime brivaratsetaami plasmakontsentratsioonile	Brivaratsetaami toime epilepsiavastase ravimi plasmakontsentratsioonile
Karbamasepiin	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Karbamasepiin - puudub Karbamasepiinepoksiidi ↑ (vt allpool). Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Klobasaam	Andmed puuduvad	Puudub
Klonasepaam	Andmed puuduvad	Puudub
Lakosamiid	Andmed puuduvad	Puudub
Lamotrigiin	Puudub	Puudub
Levetiratsetaam	Puudub	Puudub
Okskarbasepiin	Puudub	Puudub (monohüdrokstüderivaat, MHD)
Fenobarbitaal	AUC 19% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Puudub
Fenütöiin	AUC 21% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Puudub <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabaliin	Andmed puuduvad	Puudub
Topiramaat	Puudub	Puudub
Valproehape	Puudub	Puudub
Zonisamiid	Andmed puuduvad	Puudub

<sup>a</sup> uuringu põhjal, mis hõlmas brivaratsetaami supratherapeutiliste annuste 400 mg ööpäevas manustamist.

### Karbamasepiin

Brivaratsetaam on epoksiidhüdrolaasi mõõdukas pöörduva toimega inhibiitor, mille toimel suureneb karbamasepiini aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsioon. Kontrollitud uuringutes suurenes karbamasepiinepoksiidi plasmakontsentratsioon keskmiselt 37%, 62% ja 98% väikese varieeruvusega vastavalt brivaratsetaami annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas puhul. Ohutusega seotud riske ei täheldatud. Brivaratsetaami ja valproaadi puhul ei esinenud aditiivset toimet karbamasepiinepoksiidi AUCle.

### Suukaudsed kontratseptiivid

Brivaratsetaami (100 mg ööpäevas) manustamine koos etüüülöstradioli (0,03 mg) ja levonorgestreeli (0,15 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei mõjutanud kumbagi aine farmakokineetikat. Kui brivaratsetaami annuses 400 mg ööpäevas (soovitavast maksimaalsest ööpäevasest annusest kaks korda suurem annus) manustati koos etüüülöstradioli (0,03 mg) ja levonorgestreeli (0,15 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiiviga, täheldati östrogeeni ja progestiini AUC väärtuste vastavalt 27% ja 23% vähenemist ilma mõjuta ovulatsiooni pärssimisele. Endogeensete markerite östradioli, progesterooni, luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) kontsentratsiooni-aja profiilid üldjuhul ei muutunud.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Arstid peavad brivaratsetaami kasutavate fertiilses eas naistega arutama pereplaneerimise ja kontratseptsiooni küsimusi (vt „Rasedus“).

Kui naine soovib rasestuda, tuleb brivaratsetaami kasutamist hoolikalt uuesti hinnata.

## Rasedus

### *Epilepsia ja epilepsiaavastaste ravimitega seotud risk üldiselt*

Kõikide epilepsiaavastaste ravimite puhul on tõestatud, et epilepsia ravi saavate naiste järglastel on väärarengute esinemissagedus 2...3 korda suurem esinemissagedusest üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Ravi saanud populatsioonis on väärarengute esinemissageduse suurenemist täheldatud polüteraapia korral, samas ei ole välja selgitatud, mil määral on vastutavad ravi ja/või olemasolev haigus. Epilepsiaavastase ravi katkestamine võib põhjustada haiguse ägenemist, mis võib olla kahjulik nii emale kui ka lootele.

### *Brivaratsetaamiga seotud risk*

Brivaratsetaami kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Inimeste osas puuduvad andmed platsenta läbitavuse kohta, kuid rottidel läbis brivaratsetaam vabalt platsenta (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele on teadmata. Loomkatsetes ei tuvastatud brivaratsetaamil teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Kliinilistes uuringutes kasutati brivaratsetaami täiendava ravina ning koos karbamasepiiniga manustamisel põhjustas see aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsiooni annusega seotud suurenemist (vt lõik 4.5). Selle toime kliinilise tähtsuse selgitamiseks rasedusele on andmeid ebapiisaval hulgal.

Ettevaatusabinõuna ei tohi brivaratsetaami raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on kliiniliselt vajalik (kui ravist saadav kasu emale ületab selgelt võimalikku riski lootele).

## Imetamine

Ei ole teada, kas brivaratsetaam eritub inimese rinnapiima. Uuringud rottidega on näidanud brivaratsetaami eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmise katkestamine või brivaratsetaamiga ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades ravi kasu naisele. Brivaratsetaami ja karbamasepiini samaaegsel kasutamisel võib rinnapiima erituvat karbamasepiinepoksiidi hulk suurenedada. Kliinilise mõju hindamiseks ei ole piisavalt andmeid.

## Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed brivaratsetaami toime kohta fertiilsusele. Rottidel ei avaldanud ravi brivaratsetaamiga mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Brivaratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Individaalse tundlikkuse võimaliku erinevuse tõttu võib mõnedel patsientidel tekkida unisus, pearinglus või muud kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud sümptomid. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei juhiks autot ega töötaks muude potentsiaalselt ohtlike masinatega enne, kui nad teavad, kuidas mõjutab brivaratsetaam selliste tegevuste sooritamise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Brivaratsetaamiga ravi puhul kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (> 10%) olid unisus (14,3%) ja pearinglus (11,0%). Need olid tavaliselt kerge kuni keskmise raskusega. Unisust ja väsimust (8,2%) kirjeldati suurema esinemissagedusega annuse suurendamise ajal.

Kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetamise määr oli 3,5%, 3,4% ja 4,0% brivaratsetaami rühma randomiseeritud patsientidel vastavalt annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas



puhul ning 1,7% platseeborühma randomiseeritud patsientidel. Kõige sagedamini brivaratsetaamravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid pearinglus (0,8%) ja krambid (0,8%).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mis tuvastati 16-aastastel ja vanematel uuringus osalejatel kolme platseebo-kontrolliga, fikseeritud annusega kliinilise uuringu ohutuse andmebaasi läbivaatuse põhjal.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Sage	Gripp
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Neutropeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	I tüüpi ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Sage	Söögiisu vähenemine
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Sage	Depressioon, ärevus, unetus, ärrituvus
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, psühhootiline häire, agressiivsus, erutus seisund
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	Peeringlus, unisus
	Sage	Krambid, vertiigo
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, köha
<b>Seedetrakti häired</b>	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Sage	Väsimus

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeeniat on kirjeldatud 0,5%-l (6/1099) brivaratsetaamiga ravitud patsientidest ja 0%-l (0/459) platseebot saanud patsientidest. Neljal isikul oli vähenenud neutrofiilide hulk uuringu alustamisel ning pärast ravi alustamist brivaratsetaamiga vähenes neutrofiilide hulk veelgi. Mitte ühelgi juhul 6-st ei olnud neutropeenia tõsine, ei vajanud spetsiifilist ravi ega põhjustanud brivaratsetaami kasutamise katkestamist ning mitte ühelgi juhul ei esinenud infektsioone.

Suitsiidimõtetest on teatatud 0,3%-l (3/1099) brivaratsetaamiga ravitud patsientidest ja 0,7%-l (3/459) platseebot saanud patsientidest. Brivaratsetaami lühiajalistes kliinilistes uuringutes epilepsiaga patsientidel ei ole olnud suitsiidi ja suitsiidikatse juhtusid, mõlemast on aga teatatud avatud jätku-uuringutes (vt lõik 4.4).

Väikesel hulgal brivaratsetaami saanud patsientidel (9/3022) on kliiniliste uuringute käigus teatatud kiiresti kulgevatest (I tüüpi) ülitundlikkusreaktsioonidest.

## Lapsed

Lastel täheldatud brivaratsetaami ohutusprofiil vastas täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiilile. Avatud, kontrollrühmata pikaajalistes uuringutes esines enesetapumõtteid 4,7%-l lastest (sagedamini noorukitel) võrreldes 2,4%-ga täiskasvanutel ning käitumishäireid esines 24,8%-l lastest võrreldes 15,1%-ga täiskasvanutel. Suurem osa juhtumeid olid kerged kuni mõõdukad, mittetõsised ega viinud uuringuravimi katkestamiseni. Lastel teatati täiendava kõrvaltoimena psühhomotoorsest hüperaktiivsusest (4,7%).

Lastega vanuses 1 kuu kuni < 4 aastat läbi viidud avatud uuringutest on saadud piiratud ohutusandmeid. Laste kohta vanuses < 4 aastat on neuroloogilise arengu andmeid piiratud. Kliinilised andmed vastsündinute kohta puuduvad.

## Eakad

Brivaratsetaami II/III faasi arendusprogrammis osalenud 130 eakast inimesest (44 epilepsiahaiged) 100 olid 65...74-aastased ja 30 75...84-aastased. Eakatel patsientidel täheldatud ohutusprofiil tundub olevat sarnane noorematel täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Brivaratsetaami üleannustamise kliiniline kogemus inimestel on vähene. Ühekordse annusena 1400 mg brivaratsetaami manustanud tervel isikul kirjeldati unisust ja pearinglust.

### Üleannustamise ravi

Brivaratsetaamil puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid. Kuna uriiniga eritub alla 10 % brivaratsetaamist, ei ole oodata hemodialüüsi brivaratsetaami kliirensit oluliselt kiirendavat toimet (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX23

### Toimemehhanism

Brivaratsetaamil on suur ja selektiivne afiinsus sünaptilise põiekese valgu 2A (SV2A) suhtes, mis on transmembraanne glükoproteiin, mida leidub presünaptilistes neuronites ja endokriinrakkudes. Kuigi selle valgu täpne roll ei ole veel välja selgitatud, on näidatud, et see moduleerib neurotransmitterite eksotsütoosi. Brivaratsetaami krambivastase toime esmane mehhanism arvatakse olevat seondumine SV2A-ga.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Brivaratsetaami efektiivsus partsiaalsete hoogude täiendava ravina tehti kindlaks kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga fikseeritud annuste mitmekeskuselistes uuringutes 16-aastastel ja vanematel isikutel. Brivaratsetaami ööpäevane annus jäi nendes uuringutes vahemikku 5...200 mg ööpäevas. Kõikides uuringutes oli 8-nädalane ravieelne periood, millele järgnes 12-nädalane raviperiood ilma annuse järk-järgulise suurendamiseta. Uuringuravimit said 1558 patsienti, nendest 1099 brivaratsetaami. Uuringusse kaasamise kriteeriumid nägid ette, et patsiendil pidid esinema ravile allumatud partsiaalsed hood hoolimata ravist ühe või kahe samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimiga. Ravieelse perioodi jooksul pidi esinema vähemalt 8 partsiaalset hoogu. Esmased tulemusnäitajad III faasi uuringutes olid hoogude protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga ja partsiaalsete hoogude esinemissageduse 50% vähenemine võrreldes ravieelsega (ravivastuse määr).

Uuringuga liitumise ajal olid kõige sagedamini kasutatavad epilepsiavastased ravimid karbamasepiin (40,6%), lamotrigiin (25,2%), valproaat (20,5%), okskarbasepiin (16,0%), topiramaat (13,5%), fenütoiin (10,2%) ja levetiratsetaam (9,8%). Ravieelse hoogude esinemissageduse mediaan kolme uuringu lõikes oli 9 hoogu 28 päeva kohta. Patsientide epilepsia kestuse mediaan oli ligikaudu 23 aastat.

Tabelis 2 on toodud efektiivsustulemuste kokkuvõtte. Üldiselt oli brivaratsetaam efektiivne partsiaalsete hoogude täiendava ravina annustes 50...200 mg ööpäevas patsientidel alates 16 aasta vanusest.

*Tabel 2: Põhilised efektiivsuse tulemused 28 päeva kohta esinenud partsiaalsete hoogude esinemissageduse osas*

Uuring	Platsebo	Brivaratsetaam * Statistiliselt oluline (p-väärtus)		
		50 mg ööpäevas	100 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas
<b>Uuring N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n = 96	n = 101		
50% ravivastuse määr	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Uuring N01252<sup>(2)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50% ravivastuse määr	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Uuring N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% ravivastuse määr	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiseeritud patsiendid, kes said vähemalt ühe uuringuravimi annuse

~ Annust ei uuritud

\* Statistiliselt oluline

<sup>(1)</sup> Ligikaudu 20% patsientidest said samaaegselt levetiratsetaami.

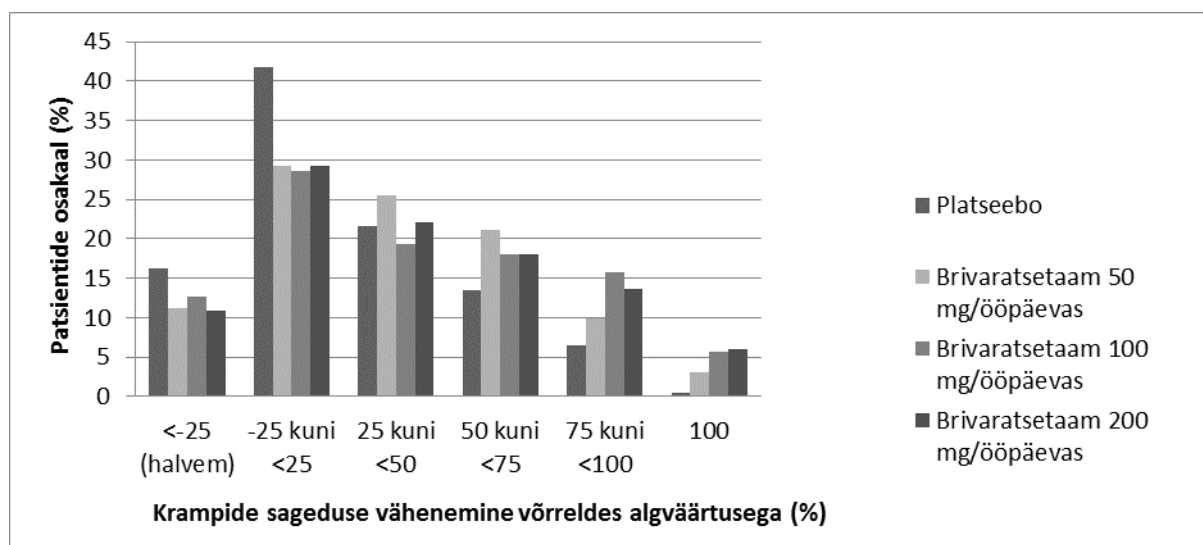
<sup>(2)</sup> Uuringu N01252 esmane tulemusnäitaja järjestikuste katsete tegemise strateegia alusel ei saavutanud statistilist olulisust. Annus 100 mg ööpäevas oli statistiliselt oluline.

Kliinilistes uuringutes oli hoogude esinemissageduse vähenemine platseeboga võrreldes suurem 100 mg kui 50 mg ööpäevase annuse puhul. Peale selle, et unisuse ja väsimuse esinemissagedus oli

annusest sõltuv, oli brivaratsetaami annustel 50 mg ja 100 mg ööpäevas sarnane ohutusprofiil, sh kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete osas ja pikaajalisel kasutamisel.

Joonisel 1 on toodud kõigis kolmes uuringus patsientide (välja arvatud patsiendid, kes said samaaegselt levetiratsetaami) protsent partiaalsete hoogude esinemissageduse vähenemise kategooria järgi võrreldes ravieelse 28 päevaga. Patsiendid, kellel tekkis partiaalsete hoogude esinemissageduse enam kui 25% suurenemine, on näidatud vasakul „halvem“ all. Patsiendid, kellel paranes ravieelne partiaalsete hoogude esinemissageduse protsentuaalne vähenemine, on toodud nelja parempoolse kategooria all. Patsientide protsent, kellel tekkis hoogude esinemissageduse vähemalt 50% vähenemine, oli 20,3%, 34,2%, 39,5% ja 37,8% vastavalt platseebo, 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas puhul.

*Joonis 1: Patsientide protsent hoogude ravivastuse kategooria järgi brivaratsetaami ja platseebo kasutamisel kõigis kolmes olulises topeltblindas uuringus 12 nädala jooksul*



Kolme olulise uuringu kombineeritud analüüsi põhjal ei täheldatud efektiivsuse erinevusi (mõõdetuna 50% ravivastuse määrana) annusevahemikus 50...200 mg ööpäevas, kui brivaratsetaami kombineeriti indutseerivate või mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimitega. Kliinilistes uuringutes muutusid 12-nädalase raviperioodi jooksul hoovabaks 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) ja 4,0% (10/249) patsientidest vastavalt brivaratsetaami annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas kasutamisel võrreldes 0,5%-ga platseebo puhul (2/418).

28 päeva kohta esinenud hoogude esinemissageduse protsentuaalse vähenemise mediaani paranemist on täheldatud ravieelsete IC tüüpi hoogudega (sekundaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid) patsientidest (66,6%-l (n=62), 61,2%-l (n=100) ja 82,1%-l (n=75) vastavalt 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas brivaratsetaami kasutamisel võrreldes 33,3%-ga platseebo puhul (n=115)).

Brivaratsetaami monoterapia efektiivsust pole hinnatud. Brivaratsetaami ei soovitata kasutada monoterapiana.

### Ravi levetiratsetaamiga

Kahes III faasi randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus manustati levetiratsetaami samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimina ligikaudu 20%-l patsientidest. Kuigi uuringualuste arv on piiratud, ei täheldatud samaaegselt levetiratsetaami kasutataval patsientidel brivaratsetaamist saadavat kasu võrreldes platseeboga, mis võib olla tingitud konkurentsist SV2A suhtes. Täiendavaid ohutuse või talutavusega seotud probleeme ei täheldatud.

Kolmandas uuringus näitas ettemääratud analüüs eelnevalt levetiratsetaami kasutanud patsientidel annustes 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas platseebost suuremat efektiivsust. Nendel täheldatud madalam efektiivsus võrreldes levetiratsetaami mittekasutanud patsientidega võis olla tingitud eelnevalt kasutatud epilepsiavastaste ravimite suuremast arvust ja ravieelsete hoogude suuremast sagedusest.

#### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Kolmes olulises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 38 eakat patsienti vanuses 65...80 aastat. Kuigi andmeid on piiratud hulgal, oli efektiivsus võrreldav noorematel isikutel täheldatuga.

#### *Avatud jätku-uuringud*

Kõigi uuringute lõikes kaasati 81,7% randomiseeritud uuringud läbinud patsientidest pikaajalistesse avatud jätku-uuringutesse. Randomiseeritud uuringutega liitumisest alates olid hoovabad 5,3% 6 kuu jooksul brivaratsetaami kasutanud patsientidest (n=1500) võrreldes 4,6% ja 3,7%-ga isikute puhul, kes kasutasid ravimit vastavalt 12 kuu (n=1188) ja 24 kuu (n=847) jooksul. Siiski, kuna suur osa patsientidest (26%) katkestasid ravi avatud uuringute jooksul efektiivsuse puudumise tõttu, on võimalik, et toimus muutus valimis, kuna uuringus jätkanud patsiendid allusid ravile paremini kui need, kes ravi ennetähtaegselt lõpetasid.

Avatud jätku-uuringutes kuni 8 aasta vältel jälgitud patsientidel oli ohutusprofiil sarnane lühiajalistes platseebokontrolliga uuringutes täheldatuga.

#### Lapsed

4-aastastel ja vanematel lastel on partsiaalsete hoogude kliiniline avaldumine sarnane noorukitel ja täiskasvanutel nähtuga. Kogemused epilepsiaravimitega osutavad, et täiskasvanutel läbi viidud efektiivsusuuringuid võib ekstrapoleerida 4-aastastele ja vanematele lastele eeldusel, et kindlaks on määratud laste annuste kohandused ning ohutus on kindlaks tehtud (vt lõigud 5.2 ja 4.8). Patsientidele alates 4 aasta vanusest määrati annused kehakaalupõhiste annuse kohandustega, mis on määratud selleks, et saavutada sarnast plasmakontsentratsiooni, mida on täheldatud efektiivseid annuseid võtvate täiskasvanute puhul (vt lõik 5.2).

Pikaajaline kontrollita avatud ohutusuuring hõlmas lapsi (alates 4 aasta vanusest kuni alla 16 aasta vanuseni), kes jätkasid ravi pärast farmakokineetilise uuringu lõpetamist (vt lõik 5.2), ja lapsi, kes registreeriti otse ohutusuuringusse. Lapsed, kes registreeriti otse, said brivaratsetaami algannuses 1 mg/kg ööpäevas ning sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest suurendati annust kuni 5 mg-ni/kg ööpäevas, kahekordistades annust nädalaste intervallidega. Ükski laps ei saanud rohkem kui 200 mg ööpäevas. Lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem oli brivaratsetaami algannus 50 mg ööpäevas ning sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest suurendati annust kuni maksimaalse annuseni 200 mg ööpäevas, suurendades seda iga nädal 50 mg võrra ööpäevas.

Avatud ohutusuuringus ja farmakokineetilises uuringus täiendava ravi kohta kogutud andmete järgi said brivaratsetaami 149 partsiaalsete hoogudega last, kellest 116 said ravi  $\geq 6$  kuud, 107 last said ravi  $\geq 12$  kuud, 58 last  $\geq 24$  kuud ja 28 last  $\geq 36$  kuud.

Brivaratsetaami efektiivsus ja talutavus lastel vanuses alla 4 aasta ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2). Brivaratsetaami hinnati nendel patsientidel lühiajalises avatud farmakokineetilises uuringus ja käimasolevas avatud jätku-uuringus 16-l 1 kuu kuni < 4 aasta vanusel uuringualusel (vt lõik 5.2).

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada brivaratsetaamiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta partsiaalsete hoogudega epilepsia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Brivaratsetaami õhukese polümeerikatttega tablettidel, suukaudsel lahusel ja intravenoossel süstelahusel on ühesugune kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), samal ajal kui maksimaalne

plasmakontsentratsioon on veidi kõrgem intravenoosse manustamise puhul. Brivaratsetaamil on lineaarne ja ajast sõltumatu farmakokineetika väikese intra- ja interindividuaalse varieeruvusega ning seda iseloomustavad täielik imendumine, väga madal seondumus plasmavalkudega, eritumine neerude kaudu pärast ulatuslikku biotransformatsiooni ja farmakoloogiliselt inaktiivsed metaboliidid.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub brivaratsetaam kiiresti ja täielikult ning absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Ilma toiduta manustatud tablettide  $t_{max}$ -i mediaan on 1 tund ( $t_{max}$ -i vahemik 0,25...3 tundi).

Manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega aeglustus brivaratsetaami imendumise kiirus ( $t_{max}$ -i mediaan 3 tundi) ja vähenes maksimaalne plasmakontsentratsioon (37% madalam), samal ajal kui imendumise ulatus püsis muutumatuna.

### Jaotumine

Brivaratsetaam seondub nõrgalt ( $\leq 20\%$ ) plasmavalkudega. Jaotusruumala on 0,5 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi vee omale.

Lipofiilsuse (Log P) tõttu läbib brivaratsetaam hästi rakumembraane.

### Biotransformatsioon

Brivaratsetaam metaboliseerub peamiselt amiidrühma hüdrolüüsi teel, mille käigus moodustub vastav karboksüülhape (ligikaudu 60% eliminatsioonist) ning teiseselt propüülkõrvalahela hüdroksüülimise teel (ligikaudu 30% eliminatsioonist). Karboksüülhappe metaboliidi (34% annusest uriinis) moodustumiseni viivat amiidrühma hüdrolüüsi toetab hepaatiline ja ekstrahepaatiline amidaas. *In vitro* vahendab brivaratsetaami hüdroksüülimist peamiselt CYP2C19. Mõlemad metaboliidid metaboliseeruvad edasi, moodustades ühise hüdroksüülhappe, mis moodustub valdavalt karboksüülhappe metaboliidi propüülkõrvalahela hüdroksüülimisel (peamiselt CYP2C9 vahendusel). *In vivo* väheneb inimestel, kellel esinevad CYP2C19 ebaefektiivsusega seotud mutatsioonid, hüdroksümetaboliidi produktsioon 10 korda, samal ajal kui brivaratsetaami enda sisaldus suureneb 22% või 42% isikutel, kellel on üks või mõlemad alleelid muteerunud. Kolm metaboliiti ei ole farmakoloogiliselt aktiivsed.

### Eritumine

Brivaratsetaami eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi ja uriiniga eritumise teel. Üle 95% annusest (sh metaboliidid) eritub uriiniga 72 tunni jooksul pärast manustamist. Alla 1% annusest eritub väljaheitega ja alla 10% brivaratsetaamist eritub muutumatul kujul uriiniga. Terminaalne plasma poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 9 tundi. Plasma kogukliirens oli patsientidel hinnanguliselt 3,6 l/h.

### Lineaarsus

Farmakokineetika on proportsionaalne annusega alates 10 mg-st kuni vähemalt 600 mg-ni.

### Ravimite koostoimed

Brivaratsetaam eritub mitmel erineval viisil sh neerude kaudu, mitte-CYP-vahendatud hüdrolüüsi ja CYP-vahendatud oksüdatsiooni kaudu. *In vitro* ei ole brivaratsetaam inimese P-glükoproteiini (P-gp), ravimite suhtes multiresistentsust põhjustava valgu (MRP) 1 ja 2 ning tõenäoliselt orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ega OATP1B3 substraadiks.

*In vitro* uuringud näitasid, et brivaratsetaami dispositsiooni ei tohiks oluliselt mõjutada ükski CYP (nt CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 ja 3A4) inhibiitor.

*In vitro* ei ole brivaratsetaam kliiniliselt oluliste kontsentratsiooni väärtuste puhul CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 või transporterite P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ja OCT1 inhibiitor. *In vitro* brivaratsetaam ei indutseeri CYP1A2.

## Farmakokineetika patsientide erirühmades

### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Kaks korda ööpäevas 400 mg brivaratsetaami saanud eakate (vanus 65...79 aastat; kreatiniini kliirens 53...98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uuringus oli brivaratsetaami plasma poolväärtusaeg 7,9 tundi ja 9,3 tundi vastavalt 65...75-aastaste ja üle 75-aastaste rühmas. Brivaratsetaami tasakaaluseisundi plasma kliirens oli sarnane (0,76 ml/min/kg) noorte tervete meessoost uuritavatega (0,83 ml/min/kg) (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega isikute (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei vajanud dialüüsi) uuringus ilmnis brivaratsetaami plasma AUC mõõdukas tõus (+21%) võrreldes tervete kontrollisikutega, samal ajal kui happelise, hüdroksü- ja hüdroksühappelise metaboliidi AUC suurenes vastavalt 3-, 4- ja 21-kordselt. Nende mitteaktiivsete metaboliitide renaalne kliirens vähenes 10 korda. Hüdroksühappelise metaboliidiga seoses ei ilmnunud mittekliinilistes uuringutes ohutusega seotud probleeme. Hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole brivaratsetaami kasutamist uuritud (vt lõik 4.2).

### *Maksakahjustus*

Maksatsirroosiga isikute (Child-Pugh klassid A, B ja C) farmakokineetilises uuringus ilmnis brivaratsetaami ekspositsiooni sarnane suurenemine hoolimata haiguse raskusest (50%, 57% ja 59%) võrreldes sobivate tervete kontrollisikutega (vt lõik 4.2).

### *Kehakaal*

Kehakaalu vahemikus 46 kg-st 115 kg-ni on hinnanguline tasakaaluseisundi plasmakontsentratsiooni langus 40%. Seda ei loeta siiski brivaratsetaami farmakokineetika kliiniliselt oluliseks erinevuseks.

### *Sugu*

Sugude vahel brivaratsetaami farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei esine.

### *Rass*

Epilepsiaga patsientide populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal ei mõjutanud rass (europaadid, asiadid) oluliselt brivaratsetaami farmakokineetikat. Muu etnilise kuuluvusega patsientide arv oli piiratud.

## Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

EC<sub>50</sub> (brivaratsetaami plasmakontsentratsioon, mis vastab 50%-le maksimaalsest toimest) oli hinnanguliselt 0,57 mg/l. See plasmakontsentratsioon on veidi kõrgem pärast brivaratsetaami annuse 50 mg ööpäevas manustamist saavutatud ekspositsiooni mediaanist. Hoogude esinemissageduse edasine vähenemine saavutatakse suurendades annust 100 mg-ni ööpäevas ja tasakaaluseisund saabub annuse 200 mg ööpäevas juures.

## Lapsed

3-nädalase hindamisperioodi ja iganädalase fikseeritud 3-astmelise ülestiitrimisega farmakokineetilises uuringus, kus kasutati brivaratsetaami suukaudset lahust, hinnati 99 uuritavat vanuses 1 kuu kuni < 16 aastat. Brivaratsetaami manustati iganädalaselt suurenevates annustes ligikaudu 1 mg/kg ööpäevas, 2 mg/kg ööpäevas ja 4 mg/kg ööpäevas. Kõik annused olid kehakaalu järgi kohandatud ega ületanud maksimumi 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas. Hindamisperioodi lõpus võisid uuritavad sobida pikaajalisse jätku-uuringusse, kus nad jätkasid oma viimase saadud annusega (vt lõik 4.8). Plasmakontsentratsioonid olid kõigis vanuserühmades proportsionaalsed annusega. Populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine näitas, et annuse 2,0 mg/kg manustamisel kaks korda ööpäevas saavutatakse sama tasakaaluseisundi keskmine plasmakontsentratsioon nagu kaks korda ööpäevas 100 mg saavatel täiskasvanutel. Hinnanguline plasmakliirens oli lastel kehakaaluga 20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 1,6 l/h, 2,18 l/h ja 3,19 l/h.

Võrdluseks oli täiskasvanud patsientide (kehakaal 70 kg) plasmakliirens hinnanguliselt 3,58 l/h. Kliinilised andmed vastsündinute kohta praegu puuduvad.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse uuringutes olid valdavad toimed seotud kesknärvisüsteemiga (põhiliselt mööduv kesknärvisüsteemi depressioon ja vähenenud spontaanne lokomotoorne aktiivsus), mida täheldati brivaratsetaami farmakoloogiliselt aktiivsest annusest 2 mg/kg kordi (enam kui 50 korda) suuremate annuste puhul. Õppimine ega mälufunktsioon ei olnud mõjutatud.

Leiud, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid mida täheldati koertel korduvtoksilisuse uuringutes kliinilise ekspositsiooni väärtustele lähedase plasma AUC korral, olid maksamuutused, peamiselt porfüüria. Kuid brivaratsetaami ja sarnase struktuuriga ühendi kohta kogutud toksikoloogilised andmed näitavad, et muutused koera maksas on tekkinud mehhanismide teel, mis ei ole inimestel asjakohased. Ebasoodsaid muutusi maksas ei täheldatud rottidel ega ahvidel pärast brivaratsetaami pikaajalist manustamist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis ületasid 5 ja 42 korda kliinilise AUC väärtuse. Ahvidel esinenud KNS toimed (kurnatus, tasakaalukaotus, kohmakad liigutused) ilmnesid annuses, mis ületas 64 kordselt kliinilise  $C_{max}$  ning olid aja möödudes vähem väljendunud.

Genotoksilisuse uuringutes ei ole leitud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeensuuringud rottidel ei viidanud onkogeensele toimele, samal ajal kui isastel hiirtel suurenes hepatotsellulaarsete kasvajate esinemissagedus, mida arvatakse olevat tekkinud mittegenotoksilise toime mehhanismi tulemusena, mis on seotud fenobarbitooni sarnase maksaensüümide indutseerimisega ning see on teadaolev närilistele spetsiifiline fenomen.

Brivaratsetaam ei mõjutanud isaste ega emaste rottide või küülikute fertiilsust ning ei olnud teratogeenne. Embrüotoksilisust täheldati küülikutel emasloomale toksilise brivaratsetaami annuse kasutamisel, mis oli 8 korda suurem kliinilisest AUC ekspositsioonist maksimaalse soovitatud annuse puhul. Rottidel läbis brivaratsetaam kergesti platsentat ja eritus imetavate rottide rinnapiima kontsentratsioonides, mis on sarnased emaslooma plasmakontsentratsioonidele.

Brivaratsetaam ei näidanud rottidel potentsiaali sõltuvuse tekkeks.

#### Uuringud noorte loomadega

Noortel rottidel kutsusid brivaratsetaami 6...15 kordsed maksimaalse soovitatud annuse kliinilise AUC ekspositsiooni määrad esile arenguga seotud kõrvaltoimeid (st suremus, kliinilised nähud, kehakaalu langus ja madalam aju kaal). Puudus ebasoodne toime kesknärvisüsteemi funktsioonile, neuropatoloogilised ja aju patohistoloogilised muutused. Noortel koertel olid brivaratsetaamist tingitud muutused 6 kordses kliinilise AUC ekspositsiooni määras sarnased täiskasvanud loomadel täheldatuga. Ühegi tavapärase arengu või küpsemisega seotud näitaja osas soovimatuid toimeid ei ilmnenud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tuum

Naatriumkroskarmelloos  
Laktoosmonohüdraat  
Betadeks  
Veevaba laktoos  
Magneesiumstearaat



## Kate

### *Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Polü(vinüülalkohol)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (3350)  
Talk

### *Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Polü(vinüülalkohol)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (3350)  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

### *Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Polü(vinüülalkohol)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (3350)  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

### *Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Polü(vinüülalkohol)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (3350)  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

### *Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Polü(vinüülalkohol)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (3350)  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

### Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Pakendis 14, 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid 168 (kolm 56 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PCTFE – alumiinium blistrites
- Pakendis 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PCTFE – alumiinium blistrites

### Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Pakendis 14, 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid 168 (kolm 56 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PCTFE – alumiinium blistrites
- Pakendis 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PCTFE – alumiinium blistrites

### Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Pakendis 14, 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid 168 (kolm 56 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PCTFE – alumiinium blistrites
- Pakendis 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PCTFE – alumiinium blistrites

### Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Pakendis 14, 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid 168 (kolm 56 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PCTFE – alumiinium blistrites
- Pakendis 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PCTFE – alumiinium blistrites

### Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Pakendis 14, 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid 168 (kolm 56 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PCTFE – alumiinium blistrites
- Pakendis 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PCTFE – alumiinium blistrites

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/001  
EU/1/15/1073/002  
EU/1/15/1073/003  
EU/1/15/1073/004  
EU/1/15/1073/005  
EU/1/15/1073/006  
EU/1/15/1073/007  
EU/1/15/1073/008  
EU/1/15/1073/009  
EU/1/15/1073/010  
EU/1/15/1073/011  
EU/1/15/1073/012  
EU/1/15/1073/013  
EU/1/15/1073/014  
EU/1/15/1073/015  
EU/1/15/1073/016  
EU/1/15/1073/017  
EU/1/15/1073/018  
EU/1/15/1073/019  
EU/1/15/1073/020  
EU/1/15/1073/023  
EU/1/15/1073/024  
EU/1/15/1073/025  
EU/1/15/1073/026  
EU/1/15/1073/027

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 10 mg/ml suukaudne lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 10 mg brivaratsetaami.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 239,8 mg sorbitooli (E420), 1 mg metüülparahüdroksübensoati (E218) ja maksimaalselt 5,5 mg propüleenglükooli (E1520).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Kergelt viskoosne, selge värvitu või kollakas vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Briviact on näidustatud partsiaalsete hoogude (sekundaarse generaliseerumisega või ilma) täiendavaks raviks epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Arst peab välja kirjutama kõige sobivama ravimvormi ja tugevuse, lähtuvalt kehakaalust ja annusest. Lapsevanemal ja hooldajal on soovitatav manustada Briviact'i suukaudset lahust mõõtevahendiga (10 ml või 5 ml suusüstal), mis on lisatud pappkarpi.

#### *Täiskasvanud*

Soovitatav algannus on kas 50 mg ööpäevas või 100 mg ööpäevas, põhinedes arsti hinnangul krampide vähendamise vajalikkus versus võimalikud kõrvaltoimed. Annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jaotatuna, üks annus hommikul ja teine õhtul. Individuaalse ravivastuse ja taluvuse põhjal võib annust kohandada vahemikus 50...200 mg ööpäevas.

#### *Lapsed (alates 4 aasta vanusest) ja noorukid kehakaaluga 50 kg või rohkem*

Soovitatav algannus on 50 mg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annusega 100 mg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. Annus tuleb manustada kaheks võrdseks annuseks jaotatult, üks hommikul ja üks õhtul. Soovitatav säilitusannus on 100 mg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 50 mg ööpäevas kuni 200 mg ööpäevas.

#### *Lapsed (alates 4 aasta vanusest) ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg*

Soovitatav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annusega 2 mg/kg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. Annus tuleb manustada kaheks võrdseks annuseks jaotatult, üks hommikul ja üks õhtul. Soovitatav säilitusannus on 2 mg/kg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 1 mg/kg ööpäevas kuni 4 mg/kg ööpäevas.

Järgmises tabelis on kokku võetud soovitatav annustamine lastele ja noorukitele alates 4 aasta vanusest.

	Lapsed ( $\geq 4$ aastat) ja noorukid $\geq 50$ kg	Lapsed ( $\geq 4$ aastat) ja noorukid < 50 kg
	Manustatuna 2 võrdselt jagatud annusena	Manustatuna 2 võrdselt jagatud annusena
Terapeutiline annusevahemik	50...200 mg ööpäevas	1...4 mg/kg ööpäevas
Soovitatav algannus	50 mg ööpäevas (või 100 mg ööpäevas)*	1 mg/kg ööpäevas (või 2 mg/kg ööpäevas)*
Soovitatav säilitusannus	100 mg ööpäevas	2 mg/kg ööpäevas

\* Vastavalt arsti hinnangule krambivastase ravi vajalikkuse kohta.

Iga patsiendi ühekordne annus tuleb arvutada järgmise valemiga:

$$\text{Annustamismaht (ml)} = [\text{kehakaal (kg)} \times \text{ööpäevane annus (mg/kg ööpäevas)}] \times 0,05$$

Alltoodud tabelis on esitatud suukaudse lahuse mahtude näited ühe manustamiskorra kohta, lähtuvalt ettenähtud annusest ja kehakaalust. Suukaudse lahuse täpne maht tuleb arvutada olenevalt lapse täpsest kehakaalust.

Kehakaal	Ühe manustamiskorraga võetava suukaudse lahuse maht			
	<i>Annus 1 mg/kg ööpäevas</i>	<i>Annus 2 mg/kg ööpäevas</i>	<i>Annus 3 mg/kg ööpäevas</i>	<i>Annus 4 mg/kg ööpäevas</i>
	<b>0,05 ml/kg/ manustamiskord</b>	<b>0,1 ml/kg/ manustamiskord</b>	<b>0,15 ml/kg/ manustamiskord</b>	<b>0,2 ml/kg/ manustamiskord</b>
	(vastab 0,5 mg/kg/ manustamiskorrale)	(vastab 1 mg/kg/ manustamiskorrale)	(vastab 1,5 mg/kg/ manustamiskorrale)	(vastab 2 mg/kg/ manustamiskorrale)
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1 ml (10 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)
20 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)
25 kg	1,25 ml (12,5 mg)	2,5 ml (25 mg)	3,75 ml (37,5 mg)	5 ml (50 mg)
30 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)
35 kg	1,75 ml (17,5 mg)	3,5 ml (35 mg)	5,25 ml (52,5 mg)	7 ml (70 mg)
40 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
45 kg	2,25 ml (22,5 mg)	4,5 ml (45 mg)	6,75 ml (67,5 mg)	9 ml (90 mg)
50 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

#### *Vahelejäänud annused*

Kui patsient unustab ühe või rohkem annuseid manustamata, on soovitatav manustada üksikannus niipea, kui see meelde tuleb, ning võtta järgmine annus tavalisel hommikul ja õhtusel ajal. See võib ära hoida brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni languse allapoole efektiivset taset ja läbimurde hoogude tekke.

### *Ravi lõpetamine*

Kui ravi brivaratsetaamiga tuleb lõpetada, on soovitatav annust järk-järgult vähendada 50 mg/ööpäevas igal nädalal. Pärast nädala kestnud ravi annusega 50 mg ööpäevas on soovitatav viimasel ravinädalal kasutada annust 20 mg ööpäevas.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kliiniline kogemus 65-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud.

#### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirete korral ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmete puudumise tõttu ei soovitata brivaratsetaami kasutada dialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Täiskasvanute andmetest lähtuvalt ei ole neerufunktsiooni häiretega lastel annuse kohandamine vajalik.

#### *Maksakahjustus*

Kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel suurenes brivaratsetaami ekspositsioon. Täiskasvanutel tuleb kaaluda algannusena 50 mg ööpäevas kasutamist. Lastel ja noorukitel kehakaaluga 50 kg ja rohkem on soovitatav algannus 50 mg ööpäevas. Maksakahjustuse kõigi raskusastmete puhul on soovitatav maksimaalne ööpäevane annus 150 mg kaheks annuseks jaotatuna (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg on soovitatav algannus 1 mg/kg ööpäevas. Maksimaalne annus ei tohi ületada 3 mg/kg ööpäevas. Maksakahjustusega laste kohta puuduvad kliinilised andmed.

#### *Alla 4 aasta vanused lapsed*

Brivaratsetaami ohutus ja efektiivsus alla 4 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Brivaratsetaami suukaudset lahust võib vahetult enne manustamist lahjendada vee või mahlagaga ning seda võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Brivaratsetaami suukaudse lahuse manustamiseks võib kasutada nasogastraalitoru või gastrostoomia toru.

Briviacti suukaudne lahus tarnitakse koos 5 ml või 10 ml suusüstla ja adapteriga.

*Suusüstal (5 ml, tähistega iga 0,1 ml järel) koos adapteriga, soovitatav kasutamiseks patsientidel kehakaaluga alla 20 kg või kes vajavad maksimaalselt 50 mg (5 ml) brivaratsetaami ühe manustamiskorraga.*

Patsientidel, kes kaaluvad alla 20 kg, tuleb kasutada 5 ml suukaudset süstalt, et tagada täpne annustamine, sest 10 ml suukaudne süstal ei võimalda < 1 ml mahtude täpset mõõtmist. Üks täis 5 ml suukaudne süstal vastab 50 mg brivaratsetaamile. Kõige väiksem väljavõetav maht on 0,25 ml, mis vastab 2,5 mg brivaratsetaamile. Alates 0,1 ml mahutähisest vastab iga edasine märk 0,1 ml-le, mis on 1 mg brivaratsetaami. Näidatud on ka täiendavad mahutähised 0,25ml ja 0,75 ml, mis algavad 0,25 ml-st ja ulatuvad kuni 5 ml-ni.

*Suusüstal (10 ml, tähistega iga 0,25 ml järel) koos adapteriga, soovitatav kasutamiseks patsientidel kehakaaluga üle 20 kg või kes vajavad 50 mg kuni 100 mg (5 ml kuni 10 ml) brivaratsetaami ühe manustamiskorraga.*

Üks täis 10 ml suukaudne süstal vastab 100 mg brivaratsetaamile. Kõige väiksem väljavõetav maht on 1 ml, mis vastab 10 mg brivaratsetaamile. Alates 1 ml mahutähisest vastab iga edasine märk 0,25 ml-le, mis on 2,5 mg brivaratsetaami.

Kasutusjuhendi leiate pakendi infolehest.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Suitsidaalsed mõtted ja käitumine

Erinevatel näidustustel epilepsiavastaseid ravimeid (sh brivaratsetaami) saanud patsientidel on teatatud suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on samuti näidanud suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism on teadmata ning olemasolevad andmed ei välista võimalikku suuremat riski brivaratsetaami puhul.

Patsiente tuleb jälgida suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsidaalsete mõtete või käitumise ilmnemisel tuleb pöörduda arsti poole. Vt ka lõik 4.8 „Lapsed“.

#### Maksakahjustus

Brivaratsetaami kasutamise kohta olemasoleva maksakahjustusega patsientidel on kliinilisi andmeid piiratud hulgal. Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

#### Abiained

##### *Naatriumisaldus*

Brivaratsetaami suukaudne lahus sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab, on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

##### *Fruktoositalumatus*

Ravim sisaldab 239,8 mg sorbitooli (E420) ühes milliliitris. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

##### *Abiained, mis võivad põhjustada talumatust*

Suukaudne lahus sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilist tüüpi).

Brivaratsetaami suukaudne lahus sisaldab propüleenglükooli (E1520).

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### Farmakodünaamilised koostoimed

##### *Samaaegne ravi levetiratsetaamiga*

Piiratud arvuga kliinilistes uuringutes ei täheldatud brivaratsetaami eeliseid võrreldes platseeboga patsientide puhul, kes kasutasid samaaegselt levetiratsetaami. Täiendavaid ohutuse või talutavuse probleeme ei täheldatud (vt lõik 5.1).

##### *Koostoime alkoholiga*

Farmakokineetilise ja farmakodünaamilise koostoime uuringus tervetel isikutel brivaratsetaami 200 mg ühekordse annuse ja etanooli 0,6 g/l püsiinfusiooni vahel farmakokineetiline koostoime puudus, kuid brivaratsetaam ligikaudu kahekordistas alkoholi toimet psühhomotoorsele funktsioonile, tähelepanuvõimele ja mälule. Brivaratsetaami võtmine koos alkoholiga ei ole soovitatav.

## Farmakokineetilised koostoimed

### *Teiste ravimite toime brivaratsetaami farmakokineetikale*

*In vitro* uuringud näitavad, et brivaratsetaami koostoimete tekke potentsiaal on madal. Brivaratsetaami põhiline metabolismi rada on CYP-sõltumatu hüdrolüüs. Teine metabolismi rada hõlmab hüdroksüülimist, mida vahendab CYP2C19 (vt lõik 5.2).

Tugevate CYP2C19 inhibiitorite (nt flukonasool, fluvoksamiin) samaaegsel manustamisel võib suureneda brivaratsetaami plasmakontsentratsioon, kuid risk kliiniliselt oluliste CYP2C19-vahendatud koostoimete tekkeks arvatakse olevat väike.

### *Rifampitsiin*

Tervetel vabatahtlikel vähenes tugeva ensüümi indutseerija rifampitsiini (600 mg/ööpäevas 5 päeva jooksul) samaaegsel manustamisel brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni kõvera alune ala (AUC) 45% võrra. Kui alustatakse või lõpetatakse patsiendi ravi rifampitsiiniga, peab raviarst kaaluma brivaratsetaami annuse kohandamist.

### *Tugeva ensüüme indutseeriva toimega epilepsiavastased ravimid*

Tugeva ensüüme indutseeriva toimega epilepsiavastaste ravimite (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin) samaaegsel kasutamisel võib väheneda brivaratsetaami kontsentratsioon, kuid annuse kohandamine ei ole vajalik (vt tabel 1).

### *Muud ensüümide indutseerijad*

Muude tugevate ensüüme indutseerivate ainete (nt liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) puhul võib samuti oodata brivaratsetaami süsteemse ekspositsiooni vähenemist. Seetõttu on ravi alustamisel või lõpetamisel liht-naistepunaga vajalik ettevaatus.

## Brivaratsetaami toime teistele ravimitele

Brivaratsetaam annustes 50 mg või 150 mg ööpäevas ei mõjutanud midasolaami AUC'd (metaboliseerub CYP3A4 vahendusel). Risk kliiniliselt olulisteks CYP3A4 koostoimeteks arvatakse olevat madal.

*In vitro* uuringud on näidanud, et brivaratsetaam inhibeerib vähesel määral või ei inhibeeri üldse CYP450 isovorme, välja arvatud CYP2C19. Brivaratsetaam võib suurendada CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsioone (nt lansoprasool, omeprasool, diasepaam). *In vitro* uuringutes ei indutseerinud brivaratsetaam CYP1A1/2, kuid indutseeris kergelt CYP3A4 ja CYP2B6. *In vivo* ei tuvastatud CYP3A4 indutseerimist (vt midasolaam eespool). CYP2B6 indutseerimist ei ole *in vivo* uuritud ja brivaratsetaam võib vähendada CYP2B6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsioone (nt efavirens). *In vitro* koostoimete uuringutes, mis hindasid võimalikku inhibeerivat toimet transporteritele, ei leitud kliiniliselt olulisi toimeid, v.a anioon-transportersüsteemi-3 (OAT3) puhul. Brivaratsetaam inhibeerib *in vitro* OAT3 maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist poole kontsentratsioonis, mis on 42 korda kõrgem suurima kliinilise annuse  $C_{max}$ -st. Brivaratsetaam annuses 200 mg ööpäevas võib suurendada OAT3 poolt transporditavate ravimite plasmakontsentratsiooni.

## Epilepsiavastased ravimid

Võimalikke koostoimeid brivaratsetaami (50...200 mg ööpäevas) ja teiste epilepsiavastaste ravimite vahel uuriti kõikidest II-III faasi uuringutest saadud ravimi plasmakontsentratsiooni andmete kombineeritud analüüsis, platseebokontrolliga II-III faasi uuringute populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ning avatud ravimite koostoimete uuringutes (epilepsiavastased ravimid: karbamasepiin, lamotrigiin, fenütoiin ja topiramaat). Koostoimete mõju plasmakontsentratsioonile on kokku võetud tabelis 1 (suurenemine on näidatud kui „↑“ ning vähenemine kui „↓“, plasmakontsentratsiooni alune ala *versus* aeg kui „AUC“, maksimaalne kontsentratsioon kui  $C_{max}$ ).



Tabel 1: Farmakokineetilised koostoimed brivaratsetaami ja teiste epilepsiavastaste ravimite vahel

Samaaegselt manustatav epilepsiavastane ravim	Epilepsiavastase ravimi toime brivaratsetaami plasmakontsentratsioonile	Brivaratsetaami toime epilepsiavastase ravimi plasmakontsentratsioonile
Karbamasepiin	AUC 29% ↓, C <sub>max</sub> 13% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Karbamasepiin - puudub Karbamasepiinepoksiidi ↑ (vt allpool). Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Klobasaam	Andmed puuduvad	Puudub
Klonasepaam	Andmed puuduvad	Puudub
Lakosamiid	Andmed puuduvad	Puudub
Lamotrigiin	Puudub	Puudub
Levetiratsetaam	Puudub	Puudub
Okskarbasepiin	Puudub	Puudub (monohüdroksüderivaat, MHD)
Fenobarbitaal	AUC 19% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Puudub
Fenütoiin	AUC 21% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Puudub <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabaliin	Andmed puuduvad	Puudub
Topiramaat	Puudub	Puudub
Valproehape	Puudub	Puudub
Zonisamiid	Andmed puuduvad	Puudub

<sup>a</sup> uuringu põhjal, mis hõlmas brivaratsetaami supratherapeutiliste annuste 400 mg ööpäevas manustamist.

#### Karbamasepiin

Brivaratsetaam on epoksiidhüdrolaasi mõõdukas pöörduva toimega inhibiitor, mille toimel suureneb karbamasepiini aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsioon. Kontrollitud uuringutes suurenes karbamasepiinepoksiidi plasmakontsentratsioon keskmiselt 37%, 62% ja 98% väikese varieeruvusega vastavalt brivaratsetaami annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas puhul. Ohutusega seotud riske ei täheldatud. Brivaratsetaami ja valproaadi puhul ei esinenud aditiivset toimet karbamasepiinepoksiidi AUCle.

#### Suukaudsed kontratseptiivid

Brivaratsetaami (100 mg ööpäevas) manustamine koos etinüülöstradioli (0,03 mg) ja levonorgestreeli (0,15 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei mõjutanud kumbagi aine farmakokineetikat. Kui brivaratsetaami annuses 400 mg ööpäevas (soovitavast maksimaalsest ööpäevasest annusest kaks korda suurem annus) manustati koos etinüülöstradioli (0,03 mg) ja levonorgestreeli (0,15 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiiviga, täheldati östrogeneeni ja progestiini AUC väärtuste vastavalt 27% ja 23% vähenemist ilma mõjuta ovulatsiooni pärssimisele. Endogeensete markerite östradioli, progesterooni, luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) kontsentratsiooni-aja profiilid üldjuhul ei muutunud.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Arstid peavad brivaratsetaami kasutavate fertiilses eas naistega arutama pereplaneerimise ja kontratseptsiooni küsimusi (vt „Rasedus“).

Kui naine soovib rasestuda, tuleb brivaratsetaami kasutamist hoolikalt uuesti hinnata.

## Rasedus

### *Epilepsia ja epilepsiaavastaste ravimitega seotud risk üldiselt*

Kõikide epilepsiaavastaste ravimite puhul on tõestatud, et epilepsia ravi saavate naiste järglastel on väärarengute esinemissagedus 2...3 korda suurem esinemissagedusest üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Ravi saanud populatsioonis on väärarengute esinemissageduse suurenemist täheldatud polüteraapia korral, samas ei ole välja selgitatud, mil määral on vastutavad ravi ja/või olemasolev haigus. Epilepsiaavastase ravi katkestamine võib põhjustada haiguse ägenemist, mis võib olla kahjulik nii emale kui ka lootele.

### *Brivaratsetaamiga seotud risk*

Brivaratsetaami kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Inimeste osas puuduvad andmed platsenta läbitavuse kohta, kuid rottidel läbis brivaratsetaam vabalt platsenta (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele on teadmata. Loomkatsetes ei tuvastatud brivaratsetaamil teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Kliinilistes uuringutes kasutati brivaratsetaami täiendava ravina ning koos karbamasepiiniga manustamisel põhjustas see aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsiooni annusega seotud suurenemist (vt lõik 4.5). Selle toime kliinilise tähtsuse selgitamiseks rasedusele on andmeid ebapiisaval hulgal.

Ettevaatusabinõuna ei tohi brivaratsetaami raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on kliiniliselt vajalik (kui ravist saadav kasu emale ületab selgelt võimalikku riski lootele).

## Imetamine

Ei ole teada, kas brivaratsetaam eritub inimese rinnapiima. Uuringud rottidega on näidanud brivaratsetaami eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmise katkestamine või brivaratsetaamiga ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades ravi kasu naisele. Brivaratsetaami ja karbamasepiini samaaegsel kasutamisel võib rinnapiima erituvat karbamasepiinepoksiidi hulk suurened. Kliinilise mõju hindamiseks ei ole piisavalt andmeid.

## Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed brivaratsetaami toime kohta fertiilsusele. Rottidel ei avaldanud ravi brivaratsetaamiga mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Brivaratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Individaalse tundlikkuse võimaliku erinevuse tõttu võib mõnedel patsientidel tekkida unisus, pearinglus või muud kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud sümptomid. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei juhiks autot ega töötaks muude potentsiaalselt ohtlike masinatega enne, kui nad teavad, kuidas mõjutab brivaratsetaam selliste tegevuste sooritamise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Brivaratsetaamiga ravi puhul kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (> 10%) olid unisus (14,3%) ja pearinglus (11,0%). Need olid tavaliselt kerge kuni keskmise raskusega. Unisust ja väsimust (8,2%) kirjeldati suurema esinemissagedusega annuse suurendamise ajal.

Kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetamise määr oli 3,5%, 3,4% ja 4,0% brivaratsetaami rühma randomiseeritud patsientidel vastavalt annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas

puhul ning 1,7% platseeborühma randomiseeritud patsientidel. Kõige sagedamini brivaratsetaamravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid pearinglus (0,8%) ja krambid (0,8%).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mis tuvastati 16-aastastel ja vanematel uuringus osalejatel kolme platseebokontrolliga, fikseeritud annusega kliinilise uuringue ohutuse andmebaasi läbivaatuse põhjal.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Sage	Gripp
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Neutropeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	I tüüpi ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Sage	Söögiisu vähenemine
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Sage	Depressioon, ärevus, unetus, ärrituvus
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, psühhootiline häire, agressiivsus, erutusseisund
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	Peeringlus, unisus
	Sage	Krambid, vertiigo
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, köha
<b>Seedetrakti häired</b>	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Sage	Väsimus

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeeniat on kirjeldatud 0,5%-l (6/1099) brivaratsetaamiga ravitud patsientidest ja 0%-l (0/459) platseebot saanud patsientidest. Neljal isikul oli vähenenud neutrofiilide hulk uuringu alustamisel ning pärast ravi alustamist brivaratsetaamiga vähenes neutrofiilide hulk veelgi. Mitte ühelgi juhul 6-st ei olnud neutropeenia tõsine, ei vajanud spetsiifilist ravi ega põhjutanud brivatsetaami kasutamise katkestamist ning mitte ühelgi juhul ei esinenud infektsioone.

Suitsiidimõtetest on teatatud 0,3%-l (3/1099) brivaratsetaamiga ravitud patsientidest ja 0,7%-l (3/459) platseebot saanud patsientidest. Brivaratsetaami lühiajalistes kliinilistes uuringutes epilepsiaga patsientidel ei ole olnud suitsiidi ja suitsiidikatse juhtusid, mõlemast on aga teatatud avatud jätku-uuringutes (vt lõik 4.4).

Väikesel hulgal brivaratsetaami saanud patsientidel (9/3022) on kliiniliste uuringute käigus teatatud kiiresti kulgevatest (I tüüpi) ülitundlikkusreaktsioonidest.

## Lapsed

Lastel täheldatud brivaratsetaami ohutusprofiil vastas täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiilile. Avatud, kontrollrühmata pikaajalistes uuringutes esines enesetapumõtteid 4,7%-l lastest (sagedamini noorukitel) võrreldes 2,4%-ga täiskasvanutel ning käitumishäireid esines 24,8%-l lastest võrreldes 15,1%-ga täiskasvanutel. Suurem osa juhtumeid olid kerged kuni mõõdukad, mittetõsised ega viinud uuringuravimi katkestamiseni. Lastel teatati täiendava kõrvaltoimena psühhomotoorsest hüperaktiivsusest (4,7%).

Lastega vanuses 1 kuu kuni < 4 aastat läbi viidud avatud uuringutest on saadud piiratud ohutusandmeid. Lastel vanuses < 4 aastat on neuroloogilise arengu andmeid piiratud hulgal. Kliinilised andmed vastsündinute kohta puuduvad.

## Eakad

Brivaratsetaami II/III faasi arendusprogrammis osalenud 130 eakast inimesest (44 epilepsiahaiged) 100 olid 65...74-aastased ja 30 75...84-aastased. Eakatel patsientidel täheldatud ohutusprofiil tundub olevat sarnane noorematel täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Brivaratsetaami üleannustamise kliiniline kogemus inimestel on vähene. Ühekordse annusena 1400 mg brivaratsetaami manustanud tervel isikul kirjeldati unisust ja pearinglust.

### Üleannustamise ravi

Brivaratsetaamil puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid. Kuna uriiniga eritub alla 10% brivaratsetaamist, ei ole oodata hemodialüüsi brivaratsetaami kliirensit oluliselt kiirendavat toimet (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX23

### Toimemehhanism

Brivaratsetaamil on suur ja selektiivne afiinsus sünaptilise põiekese valgu 2A (SV2A) suhtes, mis on transmembraanne glükoproteiin, mida leidub presünaptilistes neuronites ja endokriinrakkudes. Kuigi selle valgu täpne roll ei ole veel välja selgitatud, on näidatud, et see moduleerib neurotransmitterite eksotsütoosi. Brivaratsetaami krambivastase toime esmane mehhanism arvatakse olevat seondumine SV2A-ga.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Brivaratsetaami efektiivsus partsiaalsete hoogude täiendava ravina tehti kindlaks kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga fikseeritud annuste mitmekeskuselistes uuringutes 16-aastastel ja vanematel isikutel. Brivaratsetaami ööpäevane annus jäi nendes uuringutes vahemikku 5...200 mg ööpäevas. Kõikides uuringutes oli 8-nädalane ravieelne periood, millele järgnes 12-nädalane raviperiood ilma annuse järk-järgulise suurendamiseta. Uuringuravimit said 1558 patsienti, nendest 1099 brivaratsetaami. Uuringusse kaasamise kriteeriumid nägid ette, et patsiendil pidid esinema ravile allumatud partsiaalsed hood hoolimata ravist ühe või kahe samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimiga. Ravieelse perioodi jooksul pidi esinema vähemalt 8 partsiaalset hoogu. Esmased tulemusnäitajad III faasi uuringutes olid hoogude protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga ja partsiaalsete hoogude esinemissageduse 50% vähenemine võrreldes ravieelsega (ravivastuse määr).

Uuringuga liitumise ajal olid kõige sagedamini kasutatavad epilepsiavastased ravimid karbamasepiin (40,6%), lamotrigiin (25,2%), valproaat (20,5%), okskarbasepiin (16,0%), topiramaat (13,5%), fenütoiin (10,2%) ja levetiratsetaam (9,8%). Ravieelse hoogude esinemissageduse mediaan kolme uuringu lõikes oli 9 hoogu 28 päeva kohta. Patsientide epilepsia kestuse mediaan oli ligikaudu 23 aastat.

Tabelis 2 on toodud efektiivsustulemuste kokkuvõtte. Üldiselt oli brivaratsetaam efektiivne partsiaalsete hoogude täiendava ravina annustes 50...200 mg ööpäevas patsientidel alates 16 aasta vanusest.

*Tabel 2: Põhilised efektiivsuse tulemused 28 päeva kohta esinenud partsiaalsete hoogude esinemissageduse osas*

Uuring	Platseebo	Brivaratsetaam * Statistiliselt oluline (p-väärtus)		
		50 mg ööpäevas	100 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas
<b>Uuring N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n= 96	n= 101		
50% ravivastuse määr	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Uuring N01252<sup>(2)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50% ravivastuse määr	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Uuring N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% ravivastuse määr	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiseeritud patsiendid, kes said vähemalt ühe uuringuravimi annuse

~ Annust ei uuritud

\* Statistiliselt oluline

<sup>(1)</sup> Ligikaudu 20% patsientidest said samaaegselt levetiratsetaami.

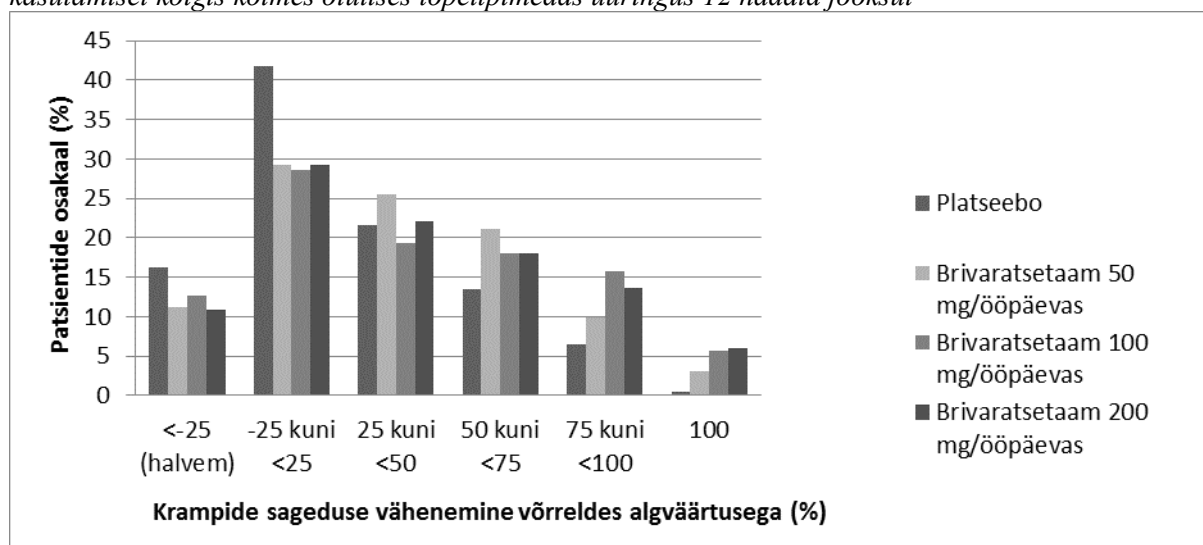
<sup>(2)</sup> Uuringu N01252 esmane tulemusnäitaja järjestikuste katsete tegemise strateegia alusel ei saavutanud statistilist olulisust. Annus 100 mg ööpäevas oli statistiliselt oluline.

Kliinilistes uuringutes oli hoogude esinemissageduse vähenemine platseeboga võrreldes suurem 100 mg kui 50 mg ööpäevase annuse puhul. Peale selle, et unisuse ja väsimuse esinemissagedus oli

annusest sõltuv, oli brivaratsetaami annustel 50 mg ja 100 mg ööpäevas sarnane ohutusprofiil, sh kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete osas ja pikaajalisel kasutamisel.

Joonisel 1 on toodud kõigis kolmes uuringus patsientide (välja arvatud patsiendid, kes said samaaegselt levetiratsetaami) protsent partiaalsete hoogude esinemissageduse vähenemise kategooria järgi võrreldes ravieelse 28 päevaga. Patsiendid, kellel tekkis partiaalsete hoogude esinemissageduse enam kui 25% suurenemine, on näidatud vasakul „halvem“ all. Patsiendid, kellel paranes ravieelne partiaalsete hoogude esinemissageduse protsentuaalne vähenemine, on toodud nelja parempoolse kategooria all. Patsientide protsent, kellel tekkis hoogude esinemissageduse vähemalt 50% vähenemine, oli 20,3%, 34,2%, 39,5% ja 37,8% vastavalt platseebo, 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas puhul.

*Joonis 1: Patsientide protsent hoogude ravivastuse kategooria järgi brivaratsetaami ja platseebo kasutamisel kõigis kolmes olulises topeltblindas uuringus 12 nädala jooksul*



Kolme olulise uuringu kombineeritud analüüsi põhjal ei täheldatud efektiivsuse erinevusi (mõõdetuna 50% ravivastuse määrana) annusevahemikus 50...200 mg ööpäevas, kui brivaratsetaami kombineeriti indutseerivate või mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimitega. Kliinilistes uuringutes muutusid 12-nädalase raviperioodi jooksul hoovabaks 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) ja 4,0% (10/249) patsientidest vastavalt brivaratsetaami annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas kasutamisel võrreldes 0,5%-ga platseebo puhul (2/418).

28 päeva kohta esinenud hoogude esinemissageduse protsentuaalse vähenemise mediaani paranemist on täheldatud ravieelsete IC tüüpi hoogudega (sekundaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid) patsientidest (66,6%-l (n=62), 61,2%-l (n=100) ja 82,1%-l (n=75) vastavalt 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas brivaratsetaami kasutamisel võrreldes 33,3%-ga platseebo puhul (n=115)).

Brivaratsetaami monoterapia efektiivsust pole hinnatud. Brivaratsetaami ei soovitata kasutada monoterapiana.

### Ravi levetiratsetaamiga

Kahes III faasi randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus manustati levetiratsetaami samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimina ligikaudu 20%-l patsientidest. Kuigi uuringualuste arv on piiratud, ei täheldatud samaaegselt levetiratsetaami kasutataval patsientidel brivaratsetaamist saadavat kasu võrreldes platseeboga, mis võib olla tingitud konkurentsist SV2A suhtes. Täiendavaid ohutuse või talutavusega seotud probleeme ei täheldatud.

Kolmandas uuringus näitas ettemääratud analüüs eelnevalt levetiratsetaami kasutanud patsientidel annustes 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas platseebost suuremat efektiivsust. Nendel täheldatud

madalam efektiivsus võrreldes levetiratsetaami mittekasutanud patsientidega võis olla tingitud eelnevalt kasutatud epilepsia ravimite suuremast arvust ja ravieelsete hoogude suuremast sagedusest.

#### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Kolmes olulises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 38 eakat patsienti vanuses 65...80 aastat. Kuigi andmeid on piiratud hulgal, oli efektiivsus võrreldav noorematel isikutel täheldatuga.

#### *Avatud jätku-uuringud*

Kõigi uuringute lõikes kaasati 81,7% randomiseeritud uuringud läbinud patsientidest pikaajalistesse avatud jätku-uuringutesse. Randomiseeritud uuringutega liitumisest alates olid hoovabad 5,3% 6 kuu jooksul brivaratsetaami kasutanud patsientidest (n=1500) võrreldes 4,6% ja 3,7%-ga isikute puhul, kes kasutasid ravimit vastavalt 12 kuu (n=1188) ja 24 kuu (n=847) jooksul. Siiski, kuna suur osa patsientidest (26%) katkestasid ravi avatud uuringute jooksul efektiivsuse puudumise tõttu, on võimalik, et toimus muutus valimis, kuna uuringus jätkanud patsiendid allusid ravile paremini kui need, kes ravi ennetähtaegselt lõpetasid.

Avatud jätku-uuringutes kuni 8 aasta vältel jälgitud patsientidel oli ohutusprofiil sarnane lühiajalistes platseebokontrolliga uuringutes täheldatuga.

#### Lapsed

4-aastastel ja vanematel lastel on partsiaalsete hoogude kliiniline avaldumine sarnane noorukitel ja täiskasvanutel nähtuga. Kogemused epilepsiaravimitega osutavad, et täiskasvanutel läbi viidud efektiivsusuuringuid võib ekstrapoleerida 4-aastastele ja vanematele lastele eeldusel, et kindlaks on määratud laste annuste kohandused ning ohutus on kindlaks tehtud (vt lõigud 5.2 ja 4.8). Patsientidele alates 4 aasta vanusest määrati annused kehakaalupõhiste annuse kohandustega, mis on määratud selleks, et saavutada sarnast plasmakontsentratsiooni, mida on täheldatud efektiivseid annuseid võtvate täiskasvanute puhul (vt lõik 5.2).

Pikaajaline kontrollita avatud ohutusuuring hõlmas lapsi (alates 4 aasta vanusest kuni alla 16 aasta vanuseni), kes jätkasid ravi pärast farmakokineetilise uuringu lõpetamist (vt lõik 5.2), ja lapsi, kes registreeriti otse ohutusuuringusse. Lapsed, kes registreeriti otse, said brivaratsetaami algannuses 1 mg/kg ööpäevas ning sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest suurendati annust kuni 5 mg-ni/kg ööpäevas, kahekordistades annust nädalaste intervallidega. Ükski laps ei saanud rohkem kui 200 mg ööpäevas. Lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem oli brivaratsetaami algannus 50 mg ööpäevas ning sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest suurendati annust kuni maksimaalse annuseni 200 mg ööpäevas, suurendades seda iga nädal 50 mg võrra ööpäevas.

Avatud ohutusuuringus ja farmakokineetilises uuringus täiendava ravi kohta kogutud andmete järgi said brivaratsetaami 149 partsiaalsete hoogudega last, kellest 116 said ravi  $\geq 6$  kuud, 107 last said ravi  $\geq 12$  kuud, 58 last  $\geq 24$  kuud ja 28 last  $\geq 36$  kuud.

Brivaratsetaami efektiivsus ja talutavus lastel vanuses alla 4 aasta ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2). Brivaratsetaami hinnati nendel patsientidel lühiajalises avatud farmakokineetilises uuringus ja käimasolevas avatud jätku-uuringus 16-l 1 kuu kuni 4 aasta vanusel uuringualusel (vt lõik 5.2).

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada brivaratsetaamiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta partsiaalsete hoogudega epilepsia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Brivaratsetaami õhukese polümeerikattega tablettidel, suukaudsel lahusel ja intravenoossel süstelahusel on ühesugune kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), samal ajal kui maksimaalne plasmakontsentratsioon on veidi kõrgem intravenoosse manustamise puhul. Brivaratsetaamil on

lineaarne ja ajast sõltumatu farmakokineetika väikese intra- ja interindividuaalse varieeruvusega ning seda iseloomustavad täielik imendumine, väga madal seonduvus plasmavalkudega, eritumine neerude kaudu pärast ulatuslikku biotransformatsiooni ja farmakoloogiliselt inaktiivsed metaboliidid.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub brivaratsetaam kiiresti ja täielikult ning absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Ilma toiduta manustatud tablettide  $t_{max}$ -i mediaan on 1 tund ( $t_{max}$ -i vahemik 0,25...3 tundi).

Manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega aeglustus brivaratsetaami imendumise kiirus ( $t_{max}$ -i mediaan 3 tundi) ja vähenes maksimaalne plasmakontsentratsioon (37% madalam), samal ajal kui imendumise ulatus püsis muutumatuna.

### Jaotumine

Brivaratsetaam seondub nõrgalt ( $\leq 20\%$ ) plasmavalkudega. Jaotusruumala on 0,5 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi vee omale.

Lipofiilsuse (Log P) tõttu läbib brivaratsetaam hästi rakumembraane.

### Biotransformatsioon

Brivaratsetaam metaboliseerub peamiselt amiidrühma hüdrolüüsi teel, mille käigus moodustub vastav karboksüülhape (ligikaudu 60% eliminatsioonist) ning teiseselt propüülkõrvalahela hüdroksüülimise teel (ligikaudu 30% eliminatsioonist). Karboksüülhappe metaboliidi (34% annusest uriinis) moodustumiseni viivat amiidrühma hüdrolüüsi toetab hepaatiline ja ekstrahepaatiline amidaas. *In vitro* vahendab brivaratsetaami hüdroksüülimist peamiselt CYP2C19. Mõlemad metaboliidid metaboliseeruvad edasi, moodustades ühise hüdroksüülhappe, mis moodustub valdavalt karboksüülhappe metaboliidi propüülkõrvalahela hüdroksüülimisel (peamiselt CYP2C9 vahendusel). *In vivo* väheneb inimestel, kellel esinevad CYP2C19 ebaefektiivsusega seotud mutatsioonid, hüdroksümetaboliidi produktsioon 10 korda, samal ajal kui brivaratsetaami enda sisaldus suureneb 22% või 42% isikutel, kellel on üks või mõlemad alleelid muteerunud. Kolm metaboliiti ei ole farmakoloogiliselt aktiivsed.

### Eritumine

Brivaratsetaami eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi ja uriiniga eritumise teel. Üle 95% annusest (sh metaboliidid) eritub uriiniga 72 tunni jooksul pärast manustamist. Alla 1% annusest eritub väljaheitega ja alla 10% brivaratsetaamist eritub muutumatul kujul uriiniga. Terminaalne plasma poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 9 tundi. Plasma kogukliirens oli patsientidel hinnanguliselt 3,6 l/h.

### Lineaarsus

Farmakokineetika on proportsionaalne annusega alates 10 mg-st kuni vähemalt 600 mg-ni.

### Ravimite koostoimed

Brivaratsetaam eritub mitmel erineval viisil sh neerude kaudu, mitte-CYP-vahendatud hüdrolüüsi ja CYP-vahendatud oksüdatsiooni kaudu. *In vitro* ei ole brivaratsetaam inimese P-glükoproteiini (P-gp), ravimite suhtes multiresistentsust põhjustava valgu (MRP) 1 ja 2 ning tõenäoliselt orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ega OATP1B3 substraadiks.

*In vitro* uuringud näitasid, et brivaratsetaami dispoitsiooni ei tohiks oluliselt mõjutada ükski CYP (nt CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 ja 3A4) inhibiitor.

*In vitro* ei ole brivaratsetaam kliiniliselt oluliste kontsentratsiooni väärtuste puhul CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 või transporterite P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ja OCT1 inhibiitor. *In vitro* brivaratsetaam ei indutseeri CYP1A2.



## Farmakokineetika patsientide erirühmades

### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Kaks korda ööpäevas 400 mg brivaratsetaami saanud eakate (vanus 65...79 aastat; kreatiniini kliirens 53...98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uuringus oli brivaratsetaami plasma poolväärtusaeg 7,9 tundi ja 9,3 tundi vastavalt 65...75-aastaste ja üle 75-aastaste rühmas. Brivaratsetaami tasakaaluseisundi plasma kliirens oli sarnane (0,76 ml/min/kg) noorte tervete meessoost uuritavatega (0,83 ml/min/kg) (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega isikute (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei vajanud dialüüsi) uuringus ilmnis brivaratsetaami plasma AUC mõõdukas tõus (+21%) võrreldes tervete kontrollisikutega, samal ajal kui happelise, hüdroksü- ja hüdroksühappelise metaboliidi AUC suurenes vastavalt 3-, 4- ja 21-kordselt. Nende mitteaktiivsete metaboliitide renaalne kliirens vähenes 10 korda. Hüdroksühappelise metaboliidiga seoses ei ilmnunud mittekliinilistes uuringutes ohutusega seotud probleeme. Hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole brivaratsetaami kasutamist uuritud (vt lõik 4.2).

### *Maksakahjustus*

Maksatsirroosiga isikute (Child-Pugh klassid A, B ja C) farmakokineetilises uuringus ilmnis brivaratsetaami ekspositsiooni sarnane suurenemine hoolimata haiguse raskusest (50%, 57% ja 59%) võrreldes sobivate tervete kontrollisikutega (vt lõik 4.2).

### *Kehakaal*

Kehakaalu vahemikus 46 kg-st 115 kg-ni on hinnanguline tasakaaluseisundi plasmakontsentratsiooni langus 40%. Seda ei loeta siiski brivaratsetaami farmakokineetika kliiniliselt oluliseks erinevuseks.

### *Sugu*

Sugude vahel brivaratsetaami farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei esine.

### *Rass*

Epilepsiaga patsientide populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal ei mõjutanud rass (europiidne rass, asiaadid) oluliselt brivaratsetaami farmakokineetikat. Muu etnilise kuuluvusega patsientide arv oli piiratud.

## Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

EC<sub>50</sub> (brivaratsetaami plasmakontsentratsioon, mis vastab 50%-le maksimaalsest toimest) oli hinnanguliselt 0,57 mg/l. See plasmakontsentratsioon on veidi kõrgem pärast brivaratsetaami annuse 50 mg ööpäevas manustamist saavutatud ekspositsiooni mediaanist. Hoogude esinemissageduse edasine vähenemine saavutatakse suurendades annust 100 mg-ni ööpäevas ja tasakaaluseisund saabub annuse 200 mg ööpäevas juures.

### *Lapsed*

3-nädalase hindamisperioodi ja iganädalase fikseeritud 3-astmelise ülestiitrimisega farmakokineetilises uuringus, kus kasutati brivaratsetaami suukaudset lahust, hinnati 99 uuritavat vanuses 1 kuu kuni < 16 aastat. Brivaratsetaami manustati iganädalaselt suurenevates annustes ligikaudu 1 mg/kg ööpäevas, 2 mg/kg ööpäevas ja 4 mg/kg ööpäevas. Kõik annused olid kehakaalu järgi kohandatud ega ületanud maksimumi 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas. Hindamisperioodi lõpus võisid uuritavad sobida pikaajalisse jätku-uuringusse, kus nad jätkasid oma viimase saadud annusega (vt lõik 4.8). Plasmakontsentratsioonid olid kõigis vanuserühmades proportsionaalsed annusega. Populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine näitas, et annuse 2,0 mg/kg manustamisel kaks korda ööpäevas saavutatakse sama tasakaaluseisundi keskmine plasmakontsentratsioon nagu kaks korda ööpäevas 100 mg saavatel täiskasvanutel. Hinnanguline plasmakliirens oli lastel kehakaaluga 20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 1,6 l/h, 2,18 l/h ja 3,19 l/h. Võrdluseks oli täiskasvanud patsientide (kehakaal 70 kg) plasmakliirens hinnanguliselt 3,58 l/h. Kliinilised andmed vastsündinute kohta praegu puuduvad.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse uuringutes olid valdavalt toimelised seotud kesknärvisüsteemiga (põhiliselt mõeldav kesknärvisüsteemi depressioon ja vähenenud spontaanne lokomotoorne aktiivsus), mida täheldati brivaratsetaami farmakoloogiliselt aktiivsest annusest 2 mg/kg kordi (enam kui 50 korda) suuremate annuste puhul. Õppimine ega mälu funktsioon ei olnud mõjutatud.

Leiud, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid mida täheldati koertel kardiovaskulaarse uuringutes kliinilise ekspositsiooni väärtustele lähedase plasma AUC korral, olid maksamuutused, peamiselt porfüüria. Kuid brivaratsetaami ja sarnase struktuuriga ühendi kohta kogutud toksikoloogilised andmed näitavad, et muutused koera maksas on tekkinud mehhanismide teel, mis ei ole inimestel asjakohased. Ebasoodsaid muutusi maksas ei täheldatud rottidel ega ahvidel pärast brivaratsetaami pikaajalist manustamist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis ületasid 5 ja 42 korda kliinilise AUC väärtuse. Ahvidel esinenud KNS toimed (kurnatus, tasakaalukaotus, kohmakad liigutused) ilmnisid annuses, mis ületas 64 kordselt kliinilise  $C_{max}$  ning olid aja möödudes vähem väljendunud.

Genotoksilisuse uuringutes ei ole leitud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeensuuringud rottidel ei viidanud onkogeensele toimele, samal ajal kui isastel hiirtel suurenes hepatotsellulaarsete kasvaja esinemissagedus, mida arvatakse olevat tekkinud mittegenotoksilise toime mehhanismi tulemusena, mis on seotud fenobarbitooni sarnase maksaensüümide indutseerimisega ning see on teadaolev närilistele spetsiifiline nähtus.

Brivaratsetaam ei mõjutanud isaste ega emaste rottide või küülikute fertiilsust ning ei olnud teratogeenne. Embrüotoksilisust täheldati küülikutel emasloomale toksilise brivaratsetaami annuse kasutamisel, mis oli 8 korda suurem kliinilisest AUC ekspositsioonist maksimaalse soovitatud annuse puhul. Rottidel läbis brivaratsetaam kergesti platsentat ja eritus imetavate rottide rinnapiima kontsentratsioonides, mis on sarnased emasloomade plasmakontsentratsioonidele.

Brivaratsetaam ei näidanud rottidel potentsiaali sõltuvuse tekkeks.

#### Uuringud noorte loomadega

Noortel rottidel kutsusid brivaratsetaami 6...15 kordsed maksimaalse soovitatud annuse kliinilise AUC ekspositsiooni määrad esile arenguga seotud kõrvaltoimeid (st suurem, kliinilised nähud, kehakaalu langus ja madalam aju kaal). Puudus ebasoodne toime kesknärvisüsteemi funktsioonile, neuropatoloogilised ja aju patohistoloogilised muutused. Noortel koertel olid brivaratsetaamist tingitud muutused 6 kordses kliinilise AUC ekspositsiooni määras sarnased täiskasvanud loomadega täheldatuga. Ühegi tavapärase arengu või küpsemisega seotud näitaja osas soovimatuid toimeid ei ilmnenu.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat

Veevaba sidrunhape (pH reguleerimiseks)

Metüülparahüdroksübensoaat (E218)

Naatriumkarmelloos

Sukraloos

Vedel sorbitool (E420)

Glütserool (E422)

Vaarika lõhna- ja maitseaine (propüleenglükool (E1520) 90%...98%)

Puhastatud vesi

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

4 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 5 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

300 ml merevaigukollane klaasist pudel (III tüüp) valge lastekindla (polüpropüleenist) korgiga karbis, mis sisaldab ka 5 ml ja 10 ml gradueeritud suusüstalt (polüpropüleen, polüetüleen) ja süstla adapterit (polüetüleen).

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat, lahjendamata või lahjendatud kujul või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/021

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviac 10 mg/ml süste-/infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 10 mg brivaratsetaami.

Üks 5 ml viaal sisaldab 50 mg brivaratsetaami.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Süste-/infusioonilahuse 1 ml sisaldab 3,8 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus (süste-/infusioonivedelik).

Selge värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Briviac on näidustatud partsiaalsete hoogude (sekundaarse generaliseerumisega või ilma) täiendavaks raviks epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Brivaratsetaami süste-/infusioonilahus on alternatiivne võimalus patsientidele, kui suukaudne manustamine ei ole ajutiselt võimalik. Puuduvad kogemused brivaratsetaami intravenoosse manustamise kohta kaks korda ööpäevas kauem kui 4 päeva jooksul.

#### *Täiskasvanud*

Brivaratsetaamravi võib alustada intravenoosse või suukaudse ravimvormiga. Suukaudselt ravimvormilt intravenoossele ravimvormile üleminekul ja vastupidi tuleb kasutada sama ööpäevast koguannust ja manustamise sagedust.

Soovitav algannus on kas 50 mg ööpäevas või 100 mg ööpäevas, põhinedes arsti hinnangul krampide vähendamise vajalikkus versus võimalikud kõrvaltoimed. Annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jaotatuna, üks annus hommikul ja teine õhtul. Individuaalse ravivastuse ja taluvuse põhjal võib annust kohandada vahemikus 50...200 mg ööpäevas.

#### *Lapsed (alates 4 aasta vanusest) ja noorukid kehakaaluga 50 kg või rohkem*

Soovitav algannus on 50 mg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annusega 100 mg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. Annus tuleb manustada kaheks võrdseks annuseks jaotatult, üks hommikul ja üks õhtul. Soovitav säilitusannus on 100 mg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 50 mg ööpäevas kuni 200 mg ööpäevas.

#### *Lapsed (alates aasta vanusest) ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg*

Soovitav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annusega 2 mg/kg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. Annus tuleb manustada

kaheks võrdseks annuseks jaotatult, üks hommikul ja üks õhtul. Soovitatav säilitusannus on 2 mg/kg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 1 mg/kg ööpäevas kuni 4 mg/kg ööpäevas.

Järgmises tabelis on kokku võetud soovitatav annustamine lastele ja noorukitele alates 4 aasta vanusest.

	Lapsed ( $\geq 4$ aastat) ja noorukid $\geq 50$ kg	Lapsed ( $\geq 4$ aastat) ja noorukid < 50 kg
	Manustatuna 2 võrdselt jagatud annusena	Manustatuna 2 võrdselt jagatud annusena
Terapeutiline annusevahemik	50...200 mg ööpäevas	1...4 mg/kg ööpäevas
Soovitatav algannus	50 mg ööpäevas (või 100 mg ööpäevas)*	1 mg/kg ööpäevas (või 2 mg/kg ööpäevas)*
Soovitatav säilitusannus	100 mg ööpäevas	2 mg/kg ööpäevas

\* Vastavalt arsti hinnangule krabivastase ravi vajalikkuse kohta.

#### *Vahelejäänud annused*

Kui patsient unustab ühe või rohkem annuseid manustamata, on soovitatav manustada üksikannus niipea, kui see meelde tuleb, ning võtta järgmine annus tavalisel hommikul ja õhtusel ajal. See võib ära hoida brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni languse allapoole efektiivset taset ja läbimurde hoogude tekke.

#### *Ravi lõpetamine*

Kui ravi brivaratsetaamiga tuleb lõpetada, on soovitatav annust järk-järgult vähendada 50 mg/ööpäevas igal nädalal. Pärast nädala kestnud ravi annusega 50 mg ööpäevas on soovitatav viimasel ravinädalal kasutada annust 20 mg ööpäevas.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Kliiniline kogemus 65-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud.

##### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirete korral ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmete puudumise tõttu ei soovitata brivaratsetaami kasutada dialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel.

Täiskasvanute andmetest lähtuvalt ei ole neerufunktsiooni häiretega lastel annuse kohandamine vajalik.

##### *Maksakahjustus*

Kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel suurenes brivaratsetaami ekspositsioon.

Täiskasvanutel tuleb kaaluda algannusena 50 mg ööpäevas kasutamist. Lastel ja noorukitel kehakaaluga 50 kg ja rohkem on soovitatav algannus 50 mg ööpäevas. Maksakahjustuse kõigi raskusastmete puhul on soovitatav maksimaalne ööpäevane annus 150 mg kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg on soovitatav algannus 1 mg/kg ööpäevas. Maksimaalne annus ei tohi ületada 3 mg/kg ööpäevas.

Maksakahjustusega laste kohta puuduvad kliinilised andmed.

##### *Alla 4 aasta vanused lapsed*

Brivaratsetaami ohutus ja efektiivsus alla 4 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

## Manustamisviis

- Intravenoosne boolus: brivaratsetaami võib manustada intravenoosse boolusena ilma lahjendamata.
- Intravenoosne infusioon: brivaratsetaami võib lahjendada sobiva lahustiga ja manustada 15 minutit kestva veeniinfusiooni teel (vt lõik 6.6). Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

Brivaratsetaami intravenoosset boolust või intravenoosset infusiooni ei ole uuritud akuutsete seisundite, nt *status epilepticus*'e puhul ja seetõttu ei ole see antud seisundite puhul soovitatav.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Suitsidaalsed mõtted ja käitumine

Erinevatel näidustustel epilepsiavastaseid ravimeid (sh brivaratsetaami) saanud patsientidel on teatatud suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on samuti näidanud suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism on teadmata ning olemasolevad andmed ei välista võimalikku suuremat riski brivaratsetaami puhul.

Patsiente tuleb jälgida suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsidaalsete mõtete või käitumise ilmnemisel tuleb pöörduda arsti poole. Vt ka lõik 4.8 „Lapsed“.

#### Maksakahjustus

Brivaratsetaami kasutamise kohta olemasoleva maksakahjustusega patsientidel on kliinilisi andmeid piiratud hulgal. Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

#### Abiained

Ravim sisaldab 19,1 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### Farmakodünaamilised koostoimed

##### *Samaaegne ravi levetiratsetaamiga*

Piiratud arvuga kliinilistes uuringutes ei täheldatud brivaratsetaami eeliseid võrreldes platseeboga patsientide puhul, kes kasutasid samaaegselt levetiratsetaami. Täiendavaid ohutuse või talutavuse probleeme ei täheldatud (vt lõik 5.1).

##### *Koostoime alkoholiga*

Farmakokineetilise ja farmakodünaamilise koostoime uuringus tervetel isikutel brivaratsetaami 200 mg ühekordse annuse ja etanooli 0,6 g/l püsiinfusiooni vahel farmakokineetiline koostoime puudus, kuid brivaratsetaam ligikaudu kahekordistas alkoholi toimet psühhomotoorsele funktsioonile, tähelepanuvõimele ja mälule. Brivaratsetaami võtmine koos alkoholiga ei ole soovitatav.

#### Farmakokineetilised koostoimed

### *Teiste ravimite toime brivaratsetaami farmakokineetikale*

*In vitro* uuringud näitavad, et brivaratsetaami koostoimete tekke potentsiaal on madal. Brivaratsetaami põhiline metabolismi rada on CYP-sõltumatu hüdrolüüs. Teine metabolismi rada hõlmab hüdroksüülimist, mida vahendab CYP2C19 (vt lõik 5.2).

Tugevate CYP2C19 inhibiitorite (nt flukonasool, fluvoksamiin) samaaegsel manustamisel võib suureneada brivaratsetaami plasmakontsentratsioon, kuid risk kliiniliselt oluliste CYP2C19-vahendatud koostoimete tekkeks arvatakse olevat väike.

### *Rifampitsiin*

Tervetel vabatahtlikel vähenes tugeva ensüümi indutseerija rifampitsiini (600 mg/ööpäevas 5 päeva jooksul) samaaegsel manustamisel brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni kõvera alune ala (AUC) 45% võrra. Kui alustatakse või lõpetatakse patsiendi ravi rifampitsiiniga, peab raviarst kaaluma brivaratsetaami annuse kohandamist.

### *Tugeva ensüüme indutseeriva toimega epilepsiavastased ravimid*

Tugeva ensüüme indutseeriva toimega epilepsiavastaste ravimite (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin) samaaegsel kasutamisel võib väheneda brivaratsetaami kontsentratsioon, kuid annuse kohandamine ei ole vajalik (vt tabel 1).

### *Muud ensüümide indutseerijad*

Muude tugevate ensüüme indutseerivate ainete (nt liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) puhul võib samuti oodata brivaratsetaami süsteemse ekspositsiooni vähenemist. Seetõttu on ravi alustamisel või lõpetamisel liht-naistepunaga vajalik ettevaatus.

### *Brivaratsetaami toime teistele ravimitele*

Brivaratsetaam annustes 50 mg või 150 mg ööpäevas ei mõjutanud midasolaami AUC'd (metaboliseerub CYP3A4 vahendusel). Risk kliiniliselt olulisteks CYP3A4 koostoimeteks arvatakse olevat madal.

*In vitro* uuringud on näidanud, et brivaratsetaam inhibeerib vähesel määral või ei inhibeeri üldse CYP450 isovorme, välja arvatud CYP2C19. Brivaratsetaam võib suurendada CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsioone (nt lansoprasool, omeprasool, diasepaam). *In vitro* uuringutes ei indutseerinud brivaratsetaam CYP1A1/2, kuid indutseeris kergelt CYP3A4 ja CYP2B6. *In vivo* ei tuvastatud CYP3A4 indutseerimist (vt midasolaam eespool). CYP2B6 indutseerimist ei ole *in vivo* uuritud ja brivaratsetaam võib vähendada CYP2B6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsioone (nt efavirens). *In vitro* koostoimete uuringutes, mis hindasid võimalikku inhibeerivat toimet transporteritele, ei leitud kliiniliselt olulisi toimeid, v.a anioon-transportersüsteemi-3 (OAT3) puhul. Brivaratsetaam inhibeerib *in vitro* OAT3 maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist poole kontsentratsioonis, mis on 42 korda kõrgem suurima kliinilise annuse  $C_{max}$ -st. Brivaratsetaam annuses 200 mg ööpäevas võib suurendada OAT3 poolt transporditavate ravimite plasmakontsentratsiooni.

### Epilepsiavastased ravimid

Võimalikke koostoimeid brivaratsetaami (50...200 mg ööpäevas) ja teiste epilepsiavastaste ravimite vahel uuriti kõikidest II-III faasi uuringutest saadud ravimi plasmakontsentratsiooni andmete kombineeritud analüüsis, platseebokontrolliga II-III faasi uuringute populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ning avatud ravimite koostoimete uuringutes (epilepsiavastased ravimid: karbamasepiin, lamotrigiin, fenütoiin ja topiramaat). Koostoimete mõju plasmakontsentratsioonile on kokku võetud tabelis 1 (suurenemine on näidatud kui „↑“ ning vähenemine kui „↓“, plasmakontsentratsiooni alune ala *versus* aeg kui „AUC“, maksimaalne kontsentratsioon kui  $C_{max}$ ).

Tabel 1: Farmakokineetilised koostoimed brivaratsetaami ja teiste epilepsiavastaste ravimite vahel

Samaaegselt manustatav epilepsiavastane ravim	Epilepsiavastase ravimi toime brivaratsetaami plasmakontsentratsioonile	Brivaratsetaami toime epilepsiavastase ravimi plasmakontsentratsioonile
Karbamasepiin	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Karbamasepiin - puudub Karbamasepiinepoksiidi ↑ (vt allpool). Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Klobasaam	Andmed puuduvad	Puudub
Klonasepaam	Andmed puuduvad	Puudub
Lakosamiid	Andmed puuduvad	Puudub
Lamotrigiin	Puudub	Puudub
Levetiratsetaam	Puudub	Puudub
Okskarbasepiin	Puudub	Puudub (monohüdrosüderivaat, MHD)
Fenobarbitaal	AUC 19% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Puudub
Fenütöiin	AUC 21% ↓ Annuse kohandamine ei ole vajalik	Puudub <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabaliin	Andmed puuduvad	Puudub
Topiramaat	Puudub	Puudub
Valproehape	Puudub	Puudub
Zonisamiid	Andmed puuduvad	Puudub

<sup>a</sup> uuringu põhjal, mis hõlmas brivaratsetaami supraterapeutiliste annuste 400 mg ööpäevas manustamist.

### Karbamasepiin

Brivaratsetaam on epoksiidhüdrolaasi mõdukas pöörduva toimega inhibiitor, mille toimel suureneb karbamasepiini aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsioon. Kontrollitud uuringutes suurenes karbamasepiinepoksiidi plasmakontsentratsioon keskmiselt 37%, 62% ja 98% väikese varieeruvusega vastavalt brivaratsetaami annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas puhul. Ohutusega seotud riske ei täheldatud. Brivaratsetaami ja valproaadi puhul ei esinenud aditiivset toimet karbamasepiinepoksiidi AUCle.

### Suukaudsed kontratseptiivid

Brivaratsetaami (100 mg ööpäevas) manustamine koos etüüülöstradioli (0,03 mg) ja levonorgestreeli (0,15 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei mõjutanud kumbagi aine farmakokineetikat. Kui brivaratsetaami annuses 400 mg ööpäevas (soovitavast maksimaalsest ööpäevasest annusest kaks korda suurem annus) manustati koos etüüülöstradioli (0,03 mg) ja levonorgestreeli (0,15 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiiviga, täheldati östrogeneeni ja progestiini AUC väärtuste vastavalt 27% ja 23% vähenemist ilma mõjuta ovulatsiooni pärssimisele. Endogeensete markerite östradioli, progesterooni, luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) kontsentratsiooni-aja profiilid üldjuhul ei muutunud.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Arstid peavad brivaratsetaami kasutavate fertiilses eas naistega arutama pereplaneerimise ja kontratseptsiooni küsimusi (vt „Rasedus“).

Kui naine soovib rasestuda, tuleb brivaratsetaami kasutamist hoolikalt uuesti hinnata.



## Rasedus

### *Epilepsia ja epilepsiaavastaste ravimitega seotud risk üldiselt*

Kõikide epilepsiaavastaste ravimite puhul on tõestatud, et epilepsia ravi saavate naiste järglastel on väärarengute esinemissagedus 2...3 korda suurem esinemissagedusest üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Ravi saanud populatsioonis on väärarengute esinemissageduse suurenemist täheldatud polüteraapia korral, samas ei ole välja selgitatud, mil määral on vastutavad ravi ja/või olemasolev haigus. Epilepsiaavastase ravi katkestamine võib põhjustada haiguse ägenemist, mis võib olla kahjulik nii emale kui ka lootele.

### *Brivaratsetaamiga seotud risk*

Brivaratsetaami kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Inimeste osas puuduvad andmed platsenta läbitavuse kohta, kuid rottidel läbis brivaratsetaam vabalt platsenta (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele on teadmata. Loomkatsetes ei tuvastatud brivaratsetaamil teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Kliinilistes uuringutes kasutati brivaratsetaami täiendava ravina ning koos karbamasepiiniga manustamisel põhjustas see aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsiooni annusega seotud suurenemist (vt lõik 4.5). Selle toime kliinilise tähtsuse selgitamiseks rasedusele on andmeid ebapiisaval hulgal.

Ettevaatusabinõuna ei tohi brivaratsetaami raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on kliiniliselt vajalik (kui ravist saadav kasu emale ületab selgelt võimalikku riski lootele).

## Imetamine

Ei ole teada, kas brivaratsetaam eritub inimese rinnapiima. Uuringud rottidega on näidanud brivaratsetaami eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmise katkestamine või brivaratsetaamiga ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades ravi kasu naisele. Brivaratsetaami ja karbamasepiini samaaegsel kasutamisel võib rinnapiima erituva karbamasepiinepoksiidi hulk suurenedada. Kliinilise mõju hindamiseks ei ole piisavalt andmeid.

## Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed brivaratsetaami toime kohta fertiilsusele. Rottidel ei avaldanud ravi brivaratsetaamiga mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Brivaratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Individaalse tundlikkuse võimaliku erinevuse tõttu võib mõnedel patsientidel tekkida unisus, pearinglus või muud kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud sümptomid. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei juhiks autot ega töötaks muude potentsiaalselt ohtlike masinatega enne, kui nad teavad, kuidas mõjutab brivaratsetaam selliste tegevuste sooritamise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

Brivaratsetaamiga ravi puhul kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (> 10%) olid unisus (14,3%) ja pearinglus (11,0%). Need olid tavaliselt kerge kuni keskmise raskusega. Unisust ja väsimust (8,2%) kirjeldati suurema esinemissagedusega annuse suurendamise ajal.

Kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetamise määr oli 3,5%, 3,4% ja 4,0% brivaratsetaami rühma randomiseeritud patsientidel vastavalt annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas

puhul ning 1,7% platseeborühma randomiseeritud patsientidel. Kõige sagedamini brivaratsetaamravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid pearinglus (0,8%) ja krambid (0,8%).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mis tuvastati 16-aastastel ja vanematel uuringus osalejatel kolme platseebokontrolliga, fikseeritud annusega kliinilise uuringu ohutuse andmebaasi läbivaatuse põhjal

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Sage	Gripp
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Neutropeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	I tüüpi ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Sage	Söögiisu vähenemine
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Sage	Depressioon, ärevus, unetus, ärrituvus
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, psühhootiline häire, agressiivsus, erutus seisund
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	Peeringlus, unisus
	Sage	Krambid, vertiigo
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, köha
<b>Seedetrakti häired</b>	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Sage	Väsimus

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeeniat on kirjeldatud 0,5%-l (6/1099) brivaratsetaamiga ravitud patsientidest ja 0%-l (0/459) platseebot saanud patsientidest. Neljal isikul oli vähenenud neutrofiilide hulk uuringu alustamisel ning pärast ravi alustamist brivaratsetaamiga vähenes neutrofiilide hulk veelgi. Mitte ühelgi juhul 6-st ei olnud neutropeenia tõsine, ei vajanud spetsiifilist ravi ega põhjustanud brivaratsetaami kasutamise katkestamist ning mitte ühelgi juhul ei esinenud infektsioone.

Suitsiidimõtetest on teatatud 0,3%-l (3/1099) brivaratsetaamiga ravitud patsientidest ja 0,7%-l (3/459) platseebot saanud patsientidest. Brivaratsetaami lühiajalistes kliinilistes uuringutes epilepsiaga patsientidel ei ole olnud suitsiidi ja suitsiidikatse juhtusid, mõlemast on aga teatatud avatud jätku-uuringutes (vt lõik 4.4).

Väikesel hulgal brivaratsetaami saanud patsientidel (9/3022) on kliiniliste uuringute käigus teatatud kiiresti kulgevatest (I tüüpi) ülitundlikkusreaktsioonidest.

Intravenoosel manustamisel ilmnenud kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased suukaudsel manustamisel täheldatuga. Ravimi intravenoosel manustamisel tekkis infusioonikoha valu 2,8% patsientidest.

### Lapsed

Lastel täheldatud brivaratsetaami ohutusprofiil vastas täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiilile. Avatud, kontrollrühmata pikaajalistes uuringutes esines enesetapumõtteid 4,7%-l lastest (sagedamini noorukitel) võrreldes 2,4%-ga täiskasvanutel ning käitumishäireid esines 24,8%-l lastest võrreldes 15,1%-ga täiskasvanutel. Suurem osa juhtumeid olid kerged kuni mõõdukad, mittetõsised ega viinud uuringuravimi katkestamiseni. Lastel teatati täiendava kõrvaltoimena psühhomotoorsest hüperaktiivsusest (4,7%).

Lastega vanuses 1 kuu kuni < 4 aastat läbi viidud avatud uuringutest on saadud piiratud ohutusandmeid. Laste kohta vanuses < 4 aastat on neuroloogilise arengu andmeid piiratud. Kliinilised andmed vastsündinute kohta puuduvad.

### Eakad

Brivaratsetaami II/III faasi arendusprogrammis osalenud 130 eakast inimesest (44 epilepsiahaiged) 100 olid 65...74-aastased ja 30 75...84-aastased. Eakatel patsientidel täheldatud ohutusprofiil tundub olevat sarnane noorematel täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Brivaratsetaami üleannustamise kliiniline kogemus inimestel on vähene. Ühekordse annusena 1400 mg brivaratsetaami manustanud tervel isikul kirjeldati unisust ja pearinglust.

### Üleannustamise ravi

Brivaratsetaamil puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid. Kuna uriiniga eritub alla 10% brivaratsetaamist, ei ole oodata hemodialüüsi brivaratsetaami kliirensit oluliselt kiirendavat toimet (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX23

### Toimemehhanism

Brivaratsetaamil on suur ja selektiivne afiinsus sünaptilise põiekese valgu 2A (SV2A) suhtes, mis on transmembraanne glükoproteiin, mida leidub presünaptilistes neuronites ja endokriinrakkudes. Kuigi selle valgu täpne roll ei ole veel välja selgitatud, on näidatud, et see moduleerib neurotransmitterite eksotsütoosi. Brivaratsetaami krambivastase toime esmane mehhanism arvatakse olevat seondumine SV2A-ga.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Brivaratsetaami efektiivsus partsiaalsete hoogude täiendava ravina tehti kindlaks kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga fikseeritud annuste mitmekeskuselistes uuringutes 16-aastastel ja vanematel isikutel. Brivaratsetaami ööpäevane annus jäi nendes uuringutes vahemikku 5...200 mg ööpäevas. Kõikides uuringutes oli 8-nädalane ravieelne periood, millele järgnes 12-nädalane raviperiood ilma annuse järk-järgulise suurendamiseta. Uuringuravimit said 1558 patsienti, nendest 1099 brivaratsetaami. Uuringusse kaasamise kriteeriumid nägid ette, et patsiendil pidid esinema ravile allumatud partsiaalsed hood hoolimata ravist ühe või kahe samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimiga. Ravieelse perioodi jooksul pidi esinema vähemalt 8 partsiaalset hoogu. Esmased tulemusnäitajad III faasi uuringutes olid hoogude protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga ja partsiaalsete hoogude esinemissageduse 50% vähenemine võrreldes ravieelsega (ravivastuse määr). Teisene tulemusnäitaja oli partsiaalsete hoogude esinemissageduse protsentuaalne vähenemine võrreldes ravieelsega.

Uuringuga liitumise ajal olid kõige sagedamini kasutatavad epilepsiavastased ravimid karbamasepiin (40,6%), lamotrigiin (25,2%), valproaat (20,5%), okskarbasepiin (16,0%), topiramaat (13,5%), fenütoiin (10,2%) ja levetiratsetaam (9,8%). Ravieelse hoogude esinemissageduse mediaan kolme uuringu lõikes oli 9 hoogu 28 päeva kohta. Patsientide epilepsia kestuse mediaan oli ligikaudu 23 aastat.

Tabelis 2 on toodud efektiivsustulemuste kokkuvõte. Üldiselt oli brivaratsetaam efektiivne partsiaalsete hoogude täiendava ravina annustes 50...200 mg ööpäevas patsientidel alates 16 aasta vanusest.

Tabel 2: Põhilised efektiivsuse tulemused 28 päeva kohta esinenud partsiaalsete hoogude esinemissageduse osas

Uuring	Platseebo	Brivaratsetaam * Statistiliselt oluline (p-väärtus)		
		50 mg ööpäevas	100 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas
<b>Uuring N01253<sup>(1)</sup></b>				
	n = 96	n = 101		
50% ravivastuse määr	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
<b>Uuring N01252<sup>(2)</sup></b>				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50% ravivastuse määr	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 <sup>(2)</sup> (p=0,023)	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 <sup>(2)</sup> (p=0,010)	~
<b>Uuring N01358</b>				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% ravivastuse määr	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	~	22,8* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n = randomiseeritud patsiendid, kes said vähemalt ühe uuringuravimi annuse

~ Annust ei uuritud

\* Statistiliselt oluline

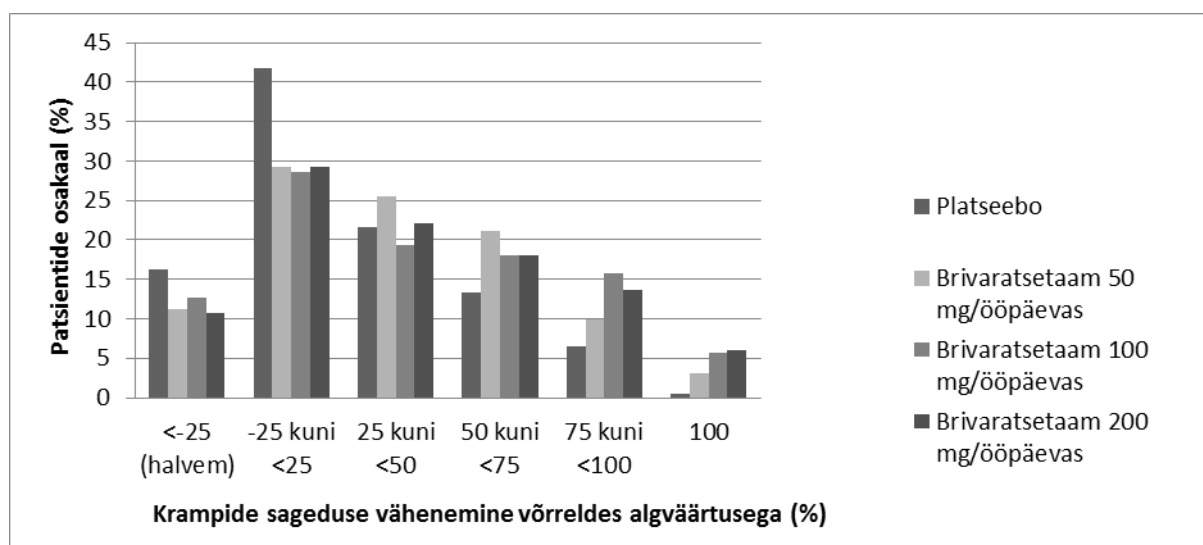
<sup>(1)</sup> Ligikaudu 20% patsientidest said samaaegselt levetiratsetaami.

<sup>(2)</sup> Uuringu N01252 esmane tulemusnäitaja järjestikuste katsete tegemise strateegia alusel ei saavutanud statistilist olulisust. Annus 100 mg ööpäevas oli statistiliselt oluline.

Kliinilistes uuringutes oli hoogude esinemissageduse vähenemine platseeboga võrreldes suurem 100 mg kui 50 mg ööpäevase annuse puhul. Peale selle, et unisuse ja väsimuse esinemissagedus oli annusest sõltuv, oli brivaratsetaami annustel 50 mg ja 100 mg ööpäevas sarnane ohutusprofiil, sh kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete osas ja pikaajalisel kasutamisel.

Joonisel 1 on toodud kõigis kolmes uuringus patsientide (välja arvatud patsiendid, kes said samaaegselt levetiratsetaami) protsent partsiaalsete hoogude esinemissageduse vähenemise kategooria järgi võrreldes ravieelse 28 päevaga. Patsiendid, kellel tekkis partsiaalsete hoogude esinemissageduse enam kui 25% suurenemine, on näidatud vasakul „halvem“ all. Patsiendid, kellel paranes ravieelne partsiaalsete hoogude esinemissageduse protsentuaalne vähenemine, on toodud nelja parempoolse kategooria all. Patsientide protsent, kellel tekkis hoogude esinemissageduse vähemalt 50% vähenemine, oli 20,3%, 34,2%, 39,5% ja 37,8% vastavalt platseebo, 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas puhul.

*Joonis 1: Patsientide protsent hoogude ravivastuse kategooria järgi brivaratsetaami ja platseebo kasutamisel kõigis kolmes olulises topeltpimedas uuringus 12 nädala jooksul*



Kolme olulise uuringu kombineeritud analüüsi põhjal ei täheldatud efektiivsuse erinevusi (mõõdetuna 50% ravivastuse määrana) annusevahemikus 50...200 mg ööpäevas, kui brivaratsetaami kombineeriti indutseerivate või mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimitega. Kliinilistes uuringutes muutusid 12-nädalase raviperioodi jooksul hoovabaks 2,5% (4/161), 5,1% (17/332) ja 4,0% (10/249) patsientidest vastavalt brivaratsetaami annuste 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas kasutamisel võrreldes 0,5%-ga platseebo puhul (2/418).

28 päeva kohta esinenud hoogude esinemissageduse protsentuaalse vähenemise mediaani paranemist on täheldatud ravieelsete IC tüüpi hoogudega (sekundaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid) patsientidest (66,6%-l (n=62), 61,2%-l (n=100) ja 82,1%-l (n=75) vastavalt 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas brivaratsetaami kasutamisel võrreldes 33,3%-ga platseebo puhul (n=115)).

Brivaratsetaami monoterapia efektiivsust pole hinnatud. Brivaratsetaami ei soovitata kasutada monoterapiana.

### Ravi levetiratsetaamiga

Kahes III faasi randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus manustati levetiratsetaami samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimina ligikaudu 20%-l patsientidest. Kuigi uuringualuste arv on piiratud, ei täheldatud samaaegselt levetiratsetaami kasutataval patsientidel brivaratsetaamist saadavat

kasu võrreldes platseeboga, mis võib olla tingitud konkurentsist SV2A suhtes. Täiendavaid ohutuse või talutavusega seotud probleeme ei täheldatud.

Kolmandas uuringus näitas ettemääratud analüüs eelnevalt levetiratsetaami kasutanud patsientidel annustes 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas platseebost suuremat efektiivsust. Nendel täheldatud madalam efektiivsus võrreldes levetiratsetaami mittekasutanud patsientidega võis olla tingitud eelnevalt kasutatud epilepsiavastaste ravimite suuremast arvust ja ravieelsete hoogude suuremast sagedusest.

#### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Kolmes olulisel topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 38 eakat patsienti vanuses 65...80 aastat. Kuigi andmeid on piiratud hulgal, oli efektiivsus võrreldav noorematel isikutel täheldatuga.

#### *Avatud jätku-uuringud*

Kõigi uuringute lõikes kaasati 81,7% randomiseeritud uuringud läbinud patsientidest pikaajalistesse avatud jätku-uuringutesse. Randomiseeritud uuringutega liitumisest alates olid hoovabad 5,3% 6 kuu jooksul brivaratsetaami kasutanud patsientidest (n=1500) võrreldes 4,6% ja 3,7%-ga isikute puhul, kes kasutasid ravimit vastavalt 12 kuu (n=1188) ja 24 kuu (n=847) jooksul. Siiski, kuna suur osa patsientidest (26%) katkestasid ravi avatud uuringute jooksul efektiivsuse puudumise tõttu, on võimalik, et toimus muutus valimis, kuna uuringus jätkanud patsiendid allusid ravile paremini kui need, kes ravi ennetähtaegselt lõpetasid.

Avatud jätku-uuringutes kuni 8 aasta vältel jälgitud patsientidel oli ohutusprofiil sarnane lühiajalistes platseebokontrolliga uuringutes täheldatuga.

#### Lapsed

4-aastastel ja vanematel lastel on partsiaalsete hoogude kliiniline avaldumine sarnane noorukitel ja täiskasvanutel nähtuga. Kogemused epilepsiaravimitega osutavad, et täiskasvanutel läbi viidud efektiivsusuuringuid võib ekstrapoleerida 4-aastastele ja vanematele lastele eeldusel, et kindlaks on määratud laste annuste kohandused ning ohutus on kindlaks tehtud (vt lõigud 5.2 ja 4.8). Patsientidele alates 4 aasta vanusest määrati annused kehakaalupõhiste annuse kohandustega, mis on määratud selleks, et saavutada sarnast plasmakontsentratsiooni, mida on täheldatud efektiivseid annuseid võtvate täiskasvanute puhul (vt lõik 5.2).

Pikaajaline kontrollita avatud ohutusuuring hõlmas lapsi (alates 4 aasta vanusest kuni alla 16 aasta vanuseni), kes jätkasid ravi pärast farmakokineetilise uuringu lõpetamist (vt lõik 5.2), ja lapsi, kes registreeriti otse ohutusuuringusse. Lapsed, kes registreeriti otse, said brivaratsetaami algannuses 1 mg/kg ööpäevas ning sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest suurendati annust kuni 5 mg-ni/kg ööpäevas, kahekordistades annust nädalaste intervallidega. Ükski laps ei saanud rohkem kui 200 mg ööpäevas. Lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem oli brivaratsetaami algannus 50 mg ööpäevas ning sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest suurendati annust kuni maksimaalse annuseni 200 mg ööpäevas, suurendades seda iga nädal 50 mg võrra ööpäevas.

Avatud ohutusuuringus ja farmakokineetilises uuringus täiendava ravi kohta kogutud andmete järgi said brivaratsetaami 149 partsiaalsete hoogudega last, kellest 116 said ravi  $\geq 6$  kuud, 107 last said ravi  $\geq 12$  kuud, 58 last  $\geq 24$  kuud ja 28 last  $\geq 36$  kuud.

Brivaratsetaami efektiivsus ja talutus lastel vanuses alla 4 aasta ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2). Brivaratsetaami hinnati nendel patsientidel lühiajalises avatud farmakokineetilises uuringus ja käimasolevas avatud jätku-uuringus 16-l 1 kuu kuni  $< 4$  aasta vanusel uuringualusel (vt lõik 5.2).

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada brivaratsetaamiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta partsiaalsete hoogudega epilepsia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Brivaratsetaami õhukese polümeerikattega tablettidel, suukaudsel lahusel ja intravenoosel süstelahusel on ühesugune kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), samal ajal kui maksimaalne plasmakontsentratsioon on veidi kõrgem intravenoosse manustamise puhul. Brivaratsetaamil on lineaarne ja ajast sõltumatu farmakokineetika väikese intra- ja interindividuaalse varieeruvusega ning seda iseloomustavad täielik imendumine, väga madal seonduvus plasmavalkudega, eritumine neerude kaudu pärast ulatuslikku biotransformatsiooni ja farmakoloogiliselt inaktiivsed metaboliidid.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub brivaratsetaam kiiresti ja täielikult ning absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Ilma toiduta manustatud tablettide  $t_{\max}$ -i mediaan on 1 tund ( $t_{\max}$ -i vahemik 0,25...3 tundi).

Manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega aeglustus brivaratsetaami imendumise kiirus ( $t_{\max}$ -i mediaan 3 tundi) ja vähenes maksimaalne plasmakontsentratsioon (37% madalam), samal ajal kui imendumise ulatus püsis muutumatuna.

### Jaotumine

Brivaratsetaam seondub nõrgalt ( $\leq 20\%$ ) plasmavalkudega. Jaotusruumala on 0,5 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi vee omale.

Lipofiilsuse (Log P) tõttu läbib brivaratsetaam hästi rakumembraane.

### Biotransformatsioon

Brivaratsetaam metaboliseerub peamiselt amiidrühma hüdrolüüsi teel, mille käigus moodustub vastav karboksüülhape (ligikaudu 60% eliminatsioonist) ning teiselt propüülkõrvalahela hüdroksüülimise teel (ligikaudu 30% eliminatsioonist). Karboksüülhappe metaboliidi (34% annusest uriinis) moodustumiseni viivat amiidrühma hüdrolüüsi toetab hepaatiline ja ekstrahepaatiline amidaas. *In vitro* vahendab brivaratsetaami hüdroksüülimist peamiselt CYP2C19. Mõlemad metaboliidid metaboliseeruvad edasi, moodustades ühise hüdroksüülhappe, mis moodustub valdavalt karboksüülhappe metaboliidi propüülkõrvalahela hüdroksüülimisel (peamiselt CYP2C9 vahendusel). *In vivo* väheneb inimestel, kellel esinevad CYP2C19 ebaefektiivsusega seotud mutatsioonid, hüdroksümetaboliidi produktsioon 10 korda, samal ajal kui brivaratsetaami enda sisaldus suureneb 22% või 42% isikutel, kellel on üks või mõlemad alleelid muteerunud. Kolm metaboliiti ei ole farmakoloogiliselt aktiivsed.

### Eritumine

Brivaratsetaami eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi ja uriiniga eritumise teel. Üle 95% annusest (sh metaboliidid) eritub uriiniga 72 tunni jooksul pärast manustamist. Alla 1% annusest eritub väljaheitega ja alla 10% brivaratsetaamist eritub muutumatul kujul uriiniga. Terminaalne plasma poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 9 tundi. Plasma kogukliirens oli patsientidel hinnanguliselt 3,6 l/h.

### Lineaarsus

Farmakokineetika on proportsionaalne annusega alates 10 mg-st kuni vähemalt 600 mg-ni.

### Ravimite koostoimed

Brivaratsetaam eritub mitmel erineval viisil sh neerude kaudu, mitte-CYP-vahendatud hüdrolüüsi ja CYP-vahendatud oksüdatsiooni kaudu. *In vitro* ei ole brivaratsetaam inimese P-glükoproteiini (P-gp), ravimite suhtes multiresistentsust põhjustava valgu (MRP) 1 ja 2 ning tõenäoliselt orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ega OATP1B3 substraadiks.

*In vitro* uuringud näitasid, et brivaratsetaami dispoitsiooni ei tohiks oluliselt mõjutada ükski CYP (nt CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 ja 3A4) inhibiitor.

*In vitro* ei ole brivaratsetaami kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide väärtuste puhul CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 või transporterite P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ja OCT1 inhibiitor. *In vitro* brivaratsetaami ei indutseeri CYP1A2.

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

#### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Kaks korda ööpäevas 400 mg brivaratsetaami saanud eakate (vanus 65...79 aastat; kreatiniini kliirens 53...98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uuringus oli brivaratsetaami plasma poolväärtusaeg 7,9 tundi ja 9,3 tundi vastavalt 65...75-aastaste ja üle 75-aastaste rühmas. Brivaratsetaami tasakaaluseisundi plasma kliirens oli sarnane (0,76 ml/min/kg) noorte tervete meessoost uuritavatega (0,83 ml/min/kg) (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega isikute (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei vajanud dialüüsi) uuringus ilmnis brivaratsetaami plasma AUC mõõdukas tõus (+21%) võrreldes tervete kontrollisikutega, samal ajal kui happelise, hüdroksü- ja hüdroksühappelise metaboliidi AUC suurenes vastavalt 3-, 4- ja 21-kordselt. Nende mitteaktiivsete metaboliitide renaalne kliirens vähenes 10 korda. Hüdroksühappelise metaboliidiga seoses ei ilmnunud mittekliinilistes uuringutes ohutusega seotud probleeme. Hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole brivaratsetaami kasutamist uuritud (vt lõik 4.2).

#### *Maksakahjustus*

Maksatsirroosiga isikute (Child-Pugh klassid A, B ja C) farmakokineetilises uuringus ilmnis brivaratsetaami ekspositsiooni sarnane suurenemine hoolimata haiguse raskusest (50%, 57% ja 59%) võrreldes sobivate tervete kontrollisikutega (vt lõik 4.2).

#### *Kehakaal*

Kehakaalu vahemikus 46 kg-st 115 kg-ni on hinnanguline tasakaaluseisundi plasmakontsentratsiooni langus 40%. Seda ei loeta siiski brivaratsetaami farmakokineetika kliiniliselt oluliseks erinevuseks.

#### *Sugu*

Sugude vahel brivaratsetaami farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei esine.

#### *Rass*

Epilepsiaga patsientide populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal ei mõjutanud rass (europiidne rass, asiaadid) oluliselt brivaratsetaami farmakokineetikat. Muu etnilise kuuluvusega patsientide arv oli piiratud.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

EC50 (brivaratsetaami plasmakontsentratsioon, mis vastab 50%-le maksimaalsest toimest) oli hinnanguliselt 0,57 mg/l. See plasmakontsentratsioon on veidi kõrgem pärast brivaratsetaami annuse 50 mg ööpäevas manustamist saavutatud ekspositsiooni mediaanist. Hoogude esinemissageduse edasine vähenemine saavutatakse suurendades annust 100 mg-ni ööpäevas ja tasakaaluseisund saabub annuse 200 mg ööpäevas juures.

### Lapsed

3-nädalase hindamisperioodi ja iganädalase fikseeritud 3-astmelise ülestiitrimisega farmakokineetilises uuringus, kus kasutati brivaratsetaami suukaudset lahust, hinnati 99 uuritavat vanuses 1 kuu kuni < 16 aastat. Brivaratsetaami manustati iganädalaselt suurenevates annustes ligikaudu 1 mg/kg ööpäevas, 2 mg/kg ööpäevas ja 4 mg/kg ööpäevas. Kõik annused olid kehakaalu järgi kohandatud ega ületanud maksimumi 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas ja 200 mg ööpäevas. Hindamisperioodi lõpus võisid uuritavad sobida pikaajalisse jätku-uuringusse, kus nad jätkasid oma viimase saadud annusega (vt lõik 4.8). Plasmakontsentratsioonid olid kõigis vanuserühmades proportsionaalsed annusega. Populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine näitas, et annuse



2,0 mg/kg manustamisel kaks korda ööpäevas saavutatakse sama tasakaaluseisundi keskmine plasmakontsentratsioon nagu kaks korda ööpäevas 100 mg saavatel täiskasvanutel. Hinnanguline plasmakliirens oli lastel kehakaaluga 20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 1,6 l/h, 2,18 l/h ja 3,19 l/h. Võrdluseks oli täiskasvanud patsientide (kehakaal 70 kg) plasmakliirens hinnanguliselt 3,58 l/h. Kliinilised andmed vastsündinute kohta praegu puuduvad.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse uuringutes olid valdavad toimed seotud kesknärvisüsteemiga (põhiliselt mööduv kesknärvisüsteemi depressioon ja vähenenud spontaanne lokomotoorne aktiivsus), mida täheldati brivaratsetaami farmakoloogiliselt aktiivsest annusest 2 mg/kg kordi (enam kui 50 korda) suuremate annuste puhul. Õppimine ega mälu funktsioon ei olnud mõjutatud

Leiud, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid mida täheldati koertel korduvtoksilisuse uuringutes kliinilise ekspositsiooni väärtustele lähedase plasma AUC korral, olid maksamuutused, peamiselt porfüüria. Kuid brivaratsetaami ja sarnase struktuuriga ühendi kohta kogutud toksikoloogilised andmed näitavad, et muutused koera maksas on tekkinud mehhanismide teel, mis ei ole inimestel asjakohased. Ebasoodsaid muutusi maksas ei täheldatud rottidel ega ahvidel pärast brivaratsetaami pikaajalist manustamist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis ületasid 5 ja 42 korda kliinilise AUC väärtuse. Ahvidel esinenud KNS toimed (kurnatus, tasakaalukaotus, kohmakad liigutused) ilmnemise annuses, mis ületas 64 kordselt kliinilise  $C_{max}$  ning olid aja möödudes vähem väljendunud.

Genotoksilisuse uuringutes ei ole leitud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeensusuuringud rottidel ei viidanud onkogeensele toimele, samal ajal kui isastel hiirtel suurenes hepatotsellulaarsete kasvajate esinemissagedus, mida arvatakse olevat tekkinud mittegenotoksilise toimemehhanismi tulemusena, mis on seotud fenobarbitooni sarnase maksaensüümide indutseerimisega ning see on teadaolev närilistele spetsiifiline fenomen.

Brivaratsetaam ei mõjutanud isaste ega emaste rottide või küülikute fertiilsust ning ei olnud teratogeenne. Embrüotoksilisust täheldati küülikutel emasloomale toksilise brivaratsetaami annuse kasutamisel, mis oli 8 korda suurem kliinilisest AUC ekspositsioonist maksimaalse soovitatud annuse puhul. Rottidel läbis brivaratsetaam kergesti platsentat ja eritus imetavate rottide rinnapiima kontsentratsioonides, mis on sarnased emaslooma plasmakontsentratsioonidele.

Brivaratsetaamei näidanud rottidel potentsiaali sõltuvuse tekkeks.

#### Uuringud noorte loomadega

Noortel rottidel kutsusid brivaratsetaami 6...15 kordsed maksimaalse soovitatud annuse kliinilise AUC ekspositsiooni määrad esile arenguga seotud kõrvaltoimeid (st suuremus, kliinilised nähud, kehakaalu langus ja madalam aju kaal). Puudus ebasoodne toime kesknärvisüsteemi funktsioonile, neuropatoloogilised ja aju patohistoloogilised muutused. Noortel koertel olid brivaratsetaamist tingitud muutused 6 kordses kliinilise AUC ekspositsiooni määras sarnased täiskasvanud loomadega täheldatuga. Ühegi tavapärase arengu või küpsemisega seotud näitaja osas soovimatuid toimeid ei ilmnenu.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat (trihüdraat)  
Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks)  
Naatriumkloriid  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast lahjendamist on brivaratsetaami süste-/infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud, kui seda segati lõigus 6.6 loetletud lahustitega, 24 tunni jooksul, säilitatuna PVC- või polüolefiinkottides temperatuuril kuni 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb preparaat kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja –tingimuste eest kasutaja.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

6 ml nominaalmahuga klaasviaalid (I tüüp), mis on suletud silikoonitud bromobutüülkummist korgi ja alumiiniumist/polüpropüleenist eemaldatava kattega. Igast ühekordselt kasutatavast viaalst kättesaadava ravimi maht on vähemalt 5 ml süste-/infusioonilahust.

Karbis on 10 viaali.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata lahus tuleb minema visata.

Kui lahus sisaldab võõrosakesi või selle värvus on muutunud, ei tohi seda kasutada.

Brivaratsetaami süste-/infusioonilahus on füüsikaliselt kokkusobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segatakse järgmiste lahustitega.

Lahustid

- Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- Glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahus
- Ringerlaktaadi süstelahus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1073/022

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg brivaratsetaami.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/002 56 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/003 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/023 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLIMINE KARP (KOOS BLUE BOX'iga)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/004 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (3 PAKENDIT 56 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA) (ILMA BLUE BOX'ita)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 10 mg tabletid  
brivaratsetaam

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>**

Lot

**5. MUU**

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

*(puudub pakendi suurustel 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)*

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg brivaratsetaami.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/005 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/006 56 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/007 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/024 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLIMINE KARP (KOOS BLUE BOX'iga)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/008 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (3 PAKENDIT 56 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA) (ILMA BLUE BOX'ita)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 25 mg tabletid  
brivaratsetaam

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>**

Lot

**5. MUU**

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

*(puudub pakendi suurustel 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)*

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg brivaratsetaami.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/009 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/010 56 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/011 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/025 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLIMINE KARP (KOOS BLUE BOX'iga)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/012 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (3 PAKENDIT 56 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA)  
(ILMA BLUE BOX'ita)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg brivaratsetaami.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEKASUTAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 50 mg tabletid  
brivaratsetaam

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>**

Lot

**5. MUU**

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

*(puudub pakendi suurustel 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)*

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg brivaratsetaami.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKकिनUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/013 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/014 56 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/015 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/026 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 75 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLIMINE KARP (KOOS BLUE BOX'iga)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/016 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 75 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (3 PAKENDIT 56 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA)  
(ILMA BLUE BOX'ita)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg brivaratsetaami.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKIGINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 75 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 75 mg tabletid  
brivaratsetaam

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>**

Lot

**5. MUU**

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

*(puudub pakendi suurustel 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)*

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg brivaratsetaami.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/017 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/018 56 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/019 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1073/027 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLIMINE KARP (KOOS BLUE BOX'iga)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/020 168 (3 pakendit 56 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****MITMIKPAKENDI VAHEKARP (3 PAKENDIT 56 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA)  
(ILMA BLUE BOX'ita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja veevaba laktoosi.  
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Puudub 14 õhukese polümeerikattega tablettide karpidel)*

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKकिनUD  
JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 100 mg tabletid  
brivaratsetaam

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

UCB Pharma S.A. (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>**

Lot

**5. MUU**

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

*(puudub pakendi suurustel 14 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)*

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP / PUDEL

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 10 mg/ml suukaudne lahus  
brivaratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 10 mg brivaratsetaami.

### 3. ABIAINED

Sisaldab vedelat sorbitooli (E420), propüleenglükooli (E1520) ja metüülparahüdroksübensoaati (E218).

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte. *(Ainult välispakendi jaoks)*

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

300 ml suukaudset lahust

Karbis on kaasas kaks suusüstalt (5 ml ja 10 ml). Küsige arstilt, millist süstalt peate kasutama.

Süstal 10 ml ja 5 ml *(sümbolitena – ainult välispakendile)*

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada 5 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

Avamiskuupäev *(Ainult välispakendi jaoks)*

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60 (*aadress ainult välispakendi jaoks*)

B-1070 Bruxelles

Belgia (*nimi ja aadress ainult välispakendile, logo karbile ja etiketile*)

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/021

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

briviact 10 mg/ml (*Ainult välispakendi jaoks*)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (*Ainult välispakendile*)

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

(*Ainult välispakendile*)

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briviact 10 mg/ml süste-/infusioonilahus  
brivaratsetaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 ml süste-/infusioonilahust sisaldab 10 mg brivaratsetaami.  
Üks 5 ml vial sisaldab 50 mg brivaratsetaami.

**3. ABIAINED**

Sisaldab naatriumatsetaati (trihüdraati), jää-äädikhapet, naatriumkloriidi, süstevett.  
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 mg/5 ml  
10 vial süste-/infusioonilahusega

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1073/022

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

VIAAL

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Briviact 10 mg/ml süste-/infusioonilahus  
brivaratsetaam  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

50 mg/5 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
brivaratsetaam

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Briviact ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Briviact'i võtmist
3. Kuidas Briviact'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Briviact'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Briviact ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Briviact

Briviact sisaldab toimeainena brivaratsetaami. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse epilepsiaavastasteks ravimiteks. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia raviks.

##### Milleks Briviact'i kasutatakse

- Briviact'i kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.
- Seda kasutatakse sellist tüüpi epilepsia raviks, mille puhul esinevad partsiaalsed hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
- Partsiaalsete hoogude puhul mõjutab hoog alguses ainult ühte ajupoolkera. Partsiaalsed hood võivad levida ja mõjutada suuremaid alasid mõlemas ajupoolkeras – seda nimetatakse „sekundaarseks generalisatsiooniks“.
- Teile on määratud see ravim hoogude (krampide) vähendamiseks.
- Briviact'i kasutatakse koos teiste epilepsiaravimitega.

#### 2. Mida on vaja teada enne Briviact'i võtmist

##### **Briviact'i ei tohi võtta, kui:**

- olete brivaratsetaami, teiste sarnaste keemiliste ühendite, nt levetiratsetaam või piratsetaam, või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, pidage enne Briviact'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Briviact'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga kui:

- teil esinevad enesevigastamise või enesetapumõtted. Väikesel arvul epilepsiaavastaste ravimitega (nt Briviact'iga) ravi saatvatel inimestel on tekkinud enesevigastamise või enesetapumõtted. Kui teil tekivad mis tahes ajal sellist laadi mõtted, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.
- teil on probleeme maksaga - teie arst võib vajadusel annust muuta.

## **Lapsed**

Brivact'i ei ole soovitatav kasutada lastel vanuses alla 4 eluaasta.

## **Muud ravimid ja Brivact**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige rääkige oma arstile, kui te võtate mõnd järgmistest ravimitest – teie arstil võib tekkida vajadus Brivact'i annust muuta:

- Rifampitsiin – ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- liht-naistepuna (tuntud ka *Hypericum perforatum* nime all), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni, ärevuse ja muude seisundite raviks.

## **Brivact koos alkoholiga**

- Alkoholi tarvitamine selle ravimi kasutamise ajal ei ole soovitatav.
- Kui te tarvitate Brivact'i võtmise ajal alkoholi, võib alkoholi negatiivne toime tugevneda.

## **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Brivact'i ei ole soovitatav kasutada, kui te olete rase või imetate, kuna Brivact'i toimed rasedusele ja sündimata lapsele või vastsündinule ei ole teada.

Ärge lõpetage ravi kõigepealt arstiga nõu pidamata. Ravi lõpetamine võib viia hoogude esinemissageduse suurenemiseni ja kahjustada teie last.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

- Brivact'i võtmise ajal võite tunda unisust, pearinglust või väsimust.
- Need toimed tekivad suurema tõenäosusega ravi alguses või pärast annuse suurendamist.
- Ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage tööriistade või masinatega enne, kui olete teadlik, kuidas ravim teile mõjub.

## **Brivact sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Brivact õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad:

- laktoosi (teatud tüüpi suhkur) – kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga;
- naatriumi – see ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Brivact'i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Te võtate Brivact'i koos teiste epilepsiaravimitega.

## **Kui palju ravimit võtta**

Teie arst arvestab teile õige ööpäevase annuse. Võtke ööpäevast annust kahes võrdses annuses – üks hommikul ja üks õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem

- Soovitatav annus on 25 mg kuni 100 mg, võetuna kaks korda ööpäevas. Teie arst võib hiljem otsustada annust kohandada, et leida teile parim annus.

#### Lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg

- Soovitav annus on 0,5 mg kuni 2 mg iga kg kehakaalu kohta, võetuna kaks korda ööpäevas. Teie arst võib hiljem otsustada annust kohandada, et leida teile parim annus.

#### Maksaprobleemidega inimesed

Kui teil on probleeme maksaga:

- Täiskasvanutele, noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem on maksimumannus 75 mg kaks korda ööpäevas.
- Lastele või noorukitele kehakaaluga alla 50 kg on maksimumannus 1,5 mg iga kg kehakaalu kohta, võetuna kaks korda ööpäevas.

#### Kuidas Briviact tablette võtta

- Neelake tabletid tervelt koos klaasi vedelikuga.
- Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

#### Kui kaua tuleb Briviact'i võtta

Ravi Briviact'iga on pikaajaline – jätkake Briviact'i võtmist, kuni arst soovib teil lõpetada.

#### **Kui te võtate Briviact'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete võtnud Briviact'i rohkem kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga. Võite tunda pearinglust ja unisust.

#### **Kui te unustate Briviact'i võtta**

- Kui unustate annuse manustamata, võtke annus sisse niipea kui meelde tuleb.
- Siis võtke järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, mida teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Kui te lõpetate Briviact'i võtmise**

- Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud, sest ravi lõpetamise järgselt võib suureneda teie esinevate haiguste arv.
- Kui arst soovib teil selle ravimi võtmise lõpetada, vähendab ta järk-järgult teie annust. See aitab vältida haiguste taasteket või süvenemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Väga sage:** võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- unisus või pearinglus.

**Sage:** võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- gripp,
- tugev väsimus,
- krambid, pöörlemistunne (vertiigo),
- iiveldus ja oksendamine, kõhukinnisus,
- depressioon, ärevus, unetus, ärrituvus,
- nina- ja kurguinfektsioonid (nt „külmetushaigus“), köha,
- söögiisu langus.

**Aeg-ajalt:** võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- allergilised reaktsioonid
- ebatavalised mõtted ja/või reaalsustaju kadu (psühhootilised häired), agressiivsus, erutus seisund,
- enesevigastamise või enesetapumõtted või -katsed: rääkige otsekohe oma arstile

- valgevereliblede arvu langus (nn neutropeenia) – seda näitavad vereanalüüsid.

### Täiendavad kõrvaltoimed lastel

**Sage:** võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- rahutus ja hüperaktiivsus (psühhomotoorne hüperaktiivsus).

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Brivact'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Brivact sisaldab

Toimeaine on brivaratsetaam.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg või 100 mg brivaratsetaami.

Teised koostisosad on:

#### Tuum

Naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, betadeks, veevaba laktoos, magneesiumstearaat

#### Kate

- 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool (3350), talk.
- 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool (3350), talk, kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).
- 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid: polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool (3350), talk, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).
- 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid: polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool (3350), talk, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).
- 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid: polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool (3350), talk, kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

### Kuidas Brivact välja näeb ja pakendi sisu

Brivact 10 mg on valged kuni valkjad ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 6,5 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „u10“.

Brivact 25 mg on hallid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 8,9 mm x 5,0 mm, mille ühe küljel on pimetrükk „u25“.

Brivact 50 mg on kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 11,7 mm x 6,6 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „u50“.

Brivact 75 mg on punakaslillad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 13,0 mm x 7,3 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „u75“.

Briviact 100 mg on rohekashallid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 14,5 mm x 8,1 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „u100“.

Briviact tabletid on pakendatud blisterpakenditesse ja pappkarpidesse, mis sisaldavad 14, 56, 14 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti, või mitmikpakenditesse, mis sisaldavad 168 (kolm 56 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendid on saadaval PVC/PCTFE alumiinium blistritena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja**

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

### **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

### **Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

### **Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

### **Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

### **Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

### **Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

### **Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

### **Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

### **Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

### **España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

### **Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

### **France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

### **Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

### **Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

### **România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Briviact 10 mg/ml suukaudne lahus brivaratsetaam

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Briviact ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Briviact'i võtmist
3. Kuidas Briviact'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
6. Kuidas Briviact'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Briviact ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Briviact

Briviact sisaldab toimeainena brivaratsetaami. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse epilepsiavastasteks ravimiteks. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia raviks.

##### Milleks Briviact'i kasutatakse

- Briviact'i kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.
- Seda kasutatakse sellist tüüpi epilepsia raviks, mille puhul esinevad partsiaalsed hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
- Partsiaalsete hoogude puhul mõjutab hoog alguses ainult ühte ajupoolkera. Partsiaalsed hood võivad levida ja mõjutada suuremaid alasid mõlemas ajupoolkeras – seda nimetatakse „sekundaarseks generalisatsiooniks“.
- Teile on määratud see ravim hoogude (krampide) vähendamiseks.
- Briviact'i kasutatakse koos teiste epilepsiaravimitega.

#### 2. Mida on vaja teada enne Briviact'i võtmist

##### **Briviact'i ei tohi võtta, kui:**

- olete brivaratsetaami, teiste sarnaste keemiliste ühendite, nt levetiratsetaam või piratsetaam, või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, pidage enne Briviact'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Briviact'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga kui:

- teil esinevad enesevigastamise või enesetapumõtted. Väikesel arvul epilepsiavastaste ravimitega (nt Briviact'iga) ravi saavatel inimestel on tekkinud enesevigastamise või enesetapumõtted. Kui teil tekivad mis tahes ajal sellist laadi mõtted, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.
- teil on probleeme maksaga - teie arst võib vajadusel annust muuta.

##### **Lapsed**

Briviact'i ei ole soovitatav kasutada lastel vanuses alla 4 eluaasta.

### **Muud ravimid ja Briviact**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige rääkige oma arstile, kui te võtate mõnd järgmistest ravimitest – teie arstil võib tekkida vajadus Briviact'i annust muuta:

- Rifampitsiin – ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- liht-naistepuna (tuntud ka *Hypericum perforatum* nime all), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni, ärevuse ja muude seisundite raviks.

### **Briviact koos alkoholiga**

- Alkoholi tarvitamine selle ravimi kasutamise ajal soovitav.
- Kui te tarvitate Briviact'i võtmise ajal alkoholi, võib alkoholi negatiivne toime tugevneda.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Briviact'i ei ole soovitav kasutada, kui te olete rase või imetate, kuna Briviact'i toimed rasedusele ja sündimata lapsele või vastsündinule ei ole teada.

Ärge lõpetage ravi kõigepealt arstiga nõu pidamata. Ravi lõpetamine võib viia hoogude esinemissageduse suurenemiseni ja kahjustada teie last.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

- Briviact'i võtmise ajal võite tunda unisust, pearinglust või väsimust.
- Need toimed tekivad suurema tõenäosusega ravi alguses või pärast annuse suurendamist.
- Ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage tööriistade või masinatega enne, kui olete teadlik, kuidas ravim teile mõjub.

### **Briviact suukaudne lahus sisaldab metüülparahüdroksübensoaati, naatriumi, sorbitooli ja propüleenglükooli**

- Metüülparahüdroksübensoaat (E218): see võib põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilist tüüpi).
- Naatrium: ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab, on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.
- Sorbitool (E420) (teatud tüüpi suhkur): ravim sisaldab 239,8 mg sorbitooli ühes milliliitris. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- Propüleenglükool (E1520): ravim sisaldab maksimaalselt 5,5 mg propüleenglükooli ühes milliliitris.

## **3. Kuidas Briviact'i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst arvestab teile õige ööpäevase annuse. Võtke ööpäevast annust kahes võrdses annuses – üks hommikul ja üks õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem

- Soovitav annus on 25 mg kuni 100 mg, võetuna kaks korda ööpäevas. Teie arst võib hiljem otsustada annust kohandada, et leida teile parim annus.



### Lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg

- Soovitav annus on 0,5 mg kuni 2 mg iga kehakaalu kg kohta, võetuna kaks korda ööpäevas. Teie arst võib hiljem otsustada annust kohandada, et leida teile parim annus.

Alltoodud tabel esitab üksnes võetavate annuste näidised. Teie arst arvestab teile õige annuse, lähtuvalt teie kehakaalust.

Kehakaal	Kaks korda ööpäevas võetav annus lastele alates 4 aasta vanusest, kes kaaluvad alla 50 kg.			
	0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg	1 mg/kg = 0,1 ml/kg	1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg	2 mg/kg = 0,2 ml/kg
10 kg	0,5 ml	1 ml	1,5 ml	2 ml
15 kg	0,75 ml	1,5 ml	2,25 ml	3 ml
20 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml
25 kg	1,25 ml	2,5 ml	3,75 ml	5 ml
30 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml
35 kg	1,75 ml	3,5 ml	5,25 ml	7 ml
40 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml
45 kg	2,25 ml	4,5 ml	6,75 ml	9 ml
50 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml

### Maksaprobleemidega inimesed

- Täiskasvanutele, noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem on maksimumannus 75 mg kaks korda ööpäevas.
- Lastele või noorukitele kehakaaluga alla 50 kg on maksimumannus 1,5 mg iga kehakaalu kg kohta, võetuna kaks korda ööpäevas.

### Kuidas Briviact suukaudset lahust võtta

- Briviact suukaudset lahust võib võtta niisama või lahjendada seda vahetult enne võtmist vee või mahlaga.
- Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

### Kasutamisujuhend patsientidele või hooldajatele:

Karbige on kaasas kaks suusüstalt. Küsige oma arstilt, millist süstalt peate kasutama.

- Kui te kaalute alla 20 kg, kasutage kaasasolevat 5 ml suusüstalt, et tagada õige annuse võtmine.
- Kui te kaalute 20 kg või rohkem, soovib teie arst kasutada kas 5 ml või 10 ml kaasasolevat suusüstalt, et tagada õige annuse võtmine.

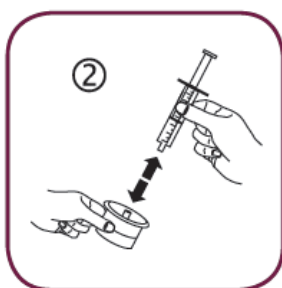
5 ml suusüstal	10 ml suusüstal
5 ml suusüstlal on kaks ülestikku olevat mahumõõtu: 0,25 ml sammudena ja 0,1 ml sammudena	10 ml suusüstlal on üks mahumõõt 0,25 ml sammudena.

- Avage pudel: vajutage kork alla ja keerake seda vastupäeva (joonis 1).



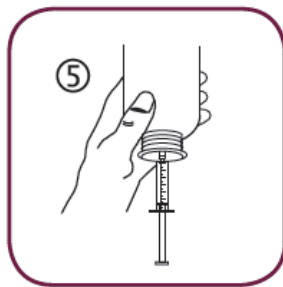
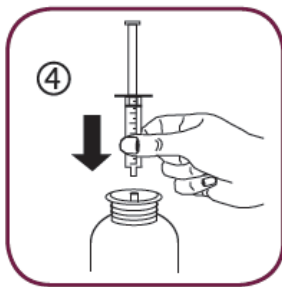
Järgige neid samme, kui võtate Briviact'i esmakordselt:

- Eemaldage adapter suusüstla küljest (joonis 2).
- Asetage adapter pudeli suudmesse (joonis 3). Veenduge, et see on kindlalt paigas. Pärast kasutamist ei ole vaja adapterit eemaldada.

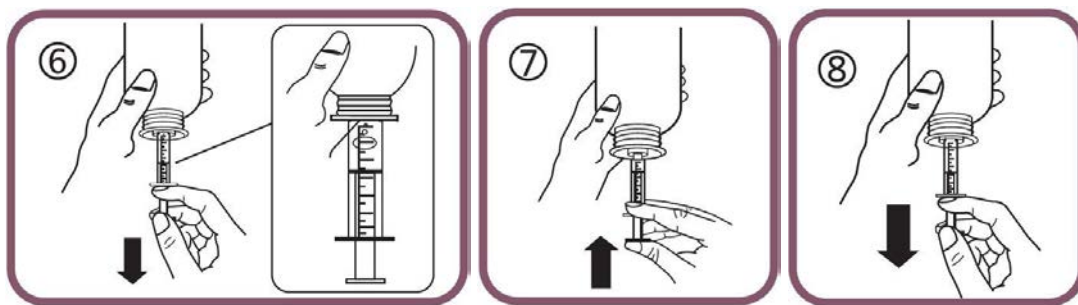


Järgige neid samme iga kord, kui võtate Briviact'i:

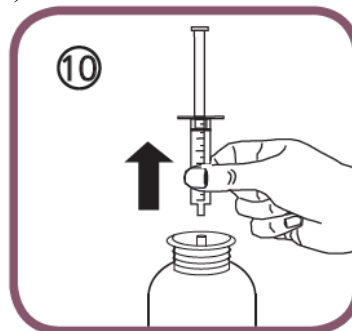
- Pange suusüstal adapteri avausse (joonis 4).
- Pöörake pudel tagurpidi (joonis 5).



- Hoidke pudelit tagurpidi ühes käes ja kasutage teist kätt suusüstla täitmiseks.
- Tõmmake kolb alla, et täita suusüstal väikese koguse lahusega (joonis 6).
- Seejärel lükake kolbi üles, et eemaldada süstlast võimalikud õhumullid (joonis 7).
- Tõmmake kolb alla kuni suusüstlal oleva milliliitri (ml) annuse tähiseni, mis vastab arsti poolt määratud annusele (joonis 8).

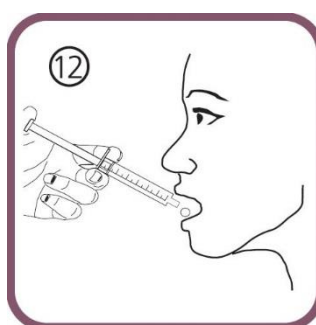
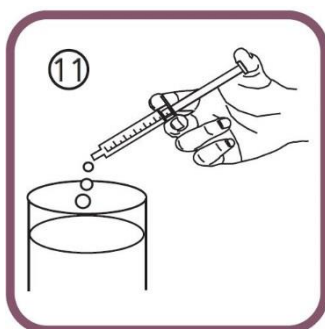


- Pöörake pudel õiget pidi (joonis 9).
- Eemaldage suusüstal adapterist (joonis 10).



Te võite ravimit juua kahel viisil:

- Tühjendage süstal vee (või mahla) sisse, lükates kolvi suusüstla põhja (joonis 11) – seejärel peate kogu vee ära jooma (lisage seda vaid niipalju, et juua oleks lihtne) **või**
- Jooge lahust otse suusüstlast ilma veeta – jooge kogu süstal tühjaks (joonis 12).



- Sulgege pudel plastmassist keeratava korgiga (te ei pea adapterit eemaldama).
- Peske suusüstalt ainult veega (joonis 13).
- Hoidke pudel, suusüstal ja infoleht karbis.



### Kui kaua tuleb Briviact'i võtta

Ravi Briviact'iga on pikaajaline – jätkake Briviact'i võtmist, kuni arst soovitab teil lõpetada.

### **Kui te võtate Briviact'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete võtnud Briviact'i rohkem kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga. Võite tunda pearinglust ja unisust.

### **Kui te unustate Briviact'i võtta**

- Kui unustate annuse manustamata, võtke annus sisse niipea kui meelde tuleb.
- Siis võtke järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, mida teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui te lõpetate Briviact'i võtmise**

- Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud, sest ravi lõpetamise järgselt võib suurenda teil esinevate hoogude arv.
- Kui arst soovib teile selle ravimi võtmise lõpetada, vähendab ta järk-järgult teie annust. See aitab vältida hoogude taasteket või süvenemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Väga sage:** võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- unisus või pearinglus.

**Sage:** võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- gripp,
- tugev väsimus,
- krambid, pöörlemistunne (vertiigo),
- iiveldus ja oksendamine, kõhukinnisus,
- depressioon, ärevus, närvilisus, unetus, ärrituvus,
- nina- ja kurguinfektsioonid (nt „külmetushaigus“), köha,
- söögiisu langus.

**Aeg-ajalt:** võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- allergilised reaktsioonid
- ebataavalised mõtted ja/või reaalsustaju kadu (psühhootilised häired), agressiivsus, erutus seisund
- enesevigastamise või enesetapumõtted või -katsed: rääkige otsekohe oma arstile
- valgevereliblede arvu langus (nn neutropeenia) – seda näitavad vereanalüüsid.

### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel**

**Sage:** võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- rahutus ja hüperaktiivsus (psühhomotoorne hüperaktiivsus).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Briviact'i säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Kasutada 5 kuu jooksul pärast pudeli avamist.

- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Briviact sisaldab

Toimeaine on brivaratsetaam.

Üks milliliiter (ml) sisaldab 10 milligrammi (mg) brivaratsetaami.

Teised koostisosad on: naatriumsitraat, veevaba sidrunhape, metüülparahüdroksübensoaat (E218), naatriumkarmelloos, sukraloos, vedel sorbitool (E420), glütserool (E422), vaarika lõhna- ja maitseaine (propüleenglükool (E1520) 90...98%), puhastatud vesi.

### Kuidas Briviact välja näeb ja pakendi sisu

Briviact 10 mg/ml suukaudne lahus on kergelt viskoosne, selge, värvitu kuni kollakas vedelik.

Briviact 300 ml klaaspudel on pakendatud pappkarpi, mis sisaldab 10 ml suusüstalt ja 5 ml suusüstalt ja süstla adapterit.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

#### България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

#### Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

#### Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

#### Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43-(0)1 291 80 00

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Briviact 10 mg/ml süste-/infusioonilahus brivaratsetaam

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Briviact ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Briviact'i kasutamist
3. Kuidas Briviact'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Briviact'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Briviact ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Briviact

Briviact sisaldab toimeainena brivaratsetaami. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse epilepsiavastasteks ravimiteks. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia raviks.

##### Milleks Briviact'i kasutatakse

- Briviact'i kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.
- Seda kasutatakse sellist tüüpi epilepsia raviks, mille puhul esinevad partsiaalsed hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
- Partsiaalsete hoogude puhul mõjutab hoog alguses ainult ühte ajupoolkera. Partsiaalsed hood võivad levida ja mõjutada suuremaid alasid mõlemas ajupoolkeras – seda nimetatakse „sekundaarseks generalisatsiooniks“.
- Teile on määratud see ravim hoogude (krampide) vähendamiseks.
- Briviact'i kasutatakse koos teiste epilepsiaravimitega.

#### 2. Mida on vaja teada enne Briviact'i kasutamist

##### **Briviact'i ei tohi kasutada, kui:**

- olete brivaratsetaami, teiste sarnaste keemiliste ühendite, nt levetiratsetaam või piratsetaam, või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, pidage enne Briviact'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Briviact'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga kui:

- teil esinevad enesevigastamise või enesetapumõtted. Väikesel arvul epilepsiavastaste ravimitega (nt Briviact'iga) ravi saavatel inimestel on tekkinud enesevigastamise või enesetapumõtted. Kui teil tekivad mis tahes ajal sellist laadi mõtted, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.
- kui teil on probleeme maksaga - teie arst võib vajadusel annust muuta.

##### **Lapsed**

Briviact'i ei ole soovitatav kasutada lastel vanuses alla 4 eluaasta.

### **Muud ravimid ja Briviac**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige rääkige oma arstile, kui te võtate mõnd järgmistest ravimitest – teie arstil võib tekkida vajadus Briviac't'i annust muuta:

- rifampitsiin – ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- liht-naistepuna (tuntud ka *Hypericum perforatum* nime all), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni, ärevuse ja muude seisundite raviks.

### **Briviac koos alkoholiga**

- Alkoholi tarvitamine selle ravimi kasutamise ajal soovitav.
- Kui te tarvitate Briviac't'i kasutamise ajal alkoholi, võib alkoholi negatiivne toime tugevneda.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Briviac't'i ei ole soovitatav kasutada, kui te olete rase või imetate, kuna Briviac't'i toimed rasedusele ja sündimata lapsele või vastsündinule ei ole teada.

Ärge lõpetage ravi kõigepealt arstiga nõu pidamata. Ravi lõpetamine võib viia hoogude esinemissageduse suurenemiseni ja kahjustada teie last.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

- Briviac't'i kasutamise ajal võite tunda unisust, pearinglust või väsimust.
- Need toimed tekivad suurema tõenäosusega ravi alguses või pärast annuse suurendamist.
- Ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage tööriistade või masinatega enne, kui olete teadlik, kuidas ravim teile mõjub.

### **Briviac sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 19,1 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas Briviac't'i kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Te kasutate Briviac't'i koos teiste epilepsiaravimitega.

- Kui te alustate selle ravimi kasutamist, võtate te Briviac't'i suu kaudu (tablettide või suukaudse lahuse) või seda manustatakse süsti või infusioonina.
- Briviac süste-/infusioonilahust kasutatakse lühiajaliselt juhul, kui te ei saa Briviac't'i suu kaudu võtta.
- Te võite üle minna Briviac't'i suukaudselt manustamiselt süste-/infusioonilahuse manustamisele ja vastupidi.

### **Kui palju ravimit manustatakse**

Teie arst arvestab teile õige ööpäevase annuse. Võtke ööpäevast annust kahes võrdses annuses – üks hommikul ja üks õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal.

### **Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem**

- Soovitatav annus on 25 mg kuni 100 mg, võetuna kaks korda ööpäevas. Teie arst võib hiljem otsustada annust kohandada, et leida teile parim annus.



#### Lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg

- Kui te ei saa ravimit suukaudselt võtta, võib teie arst ainult paariks päevaks välja kirjutada süstitava ravimi.
- Soovitatav annus on 0,5 mg kuni 2 mg iga kg kehakaalu kohta, võetuna kaks korda ööpäevas. Teie arst võib hiljem otsustada annust kohandada, et leida teile parim annus.

#### Maksaprobleemidega inimesed

Kui teil on probleeme maksaga:

- Täiskasvanutele, noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem on maksimumannus 75 mg kaks korda ööpäevas.
- Lastele või noorukitele kehakaaluga alla 50 kg on maksimumannus 1,5 mg iga kg kehakaalu kohta, võetuna kaks korda ööpäevas.

#### Kuidas Briviact'i manustatakse

Briviact'i manustab arst või meditsiiniõde süsti või infusiooni teel veeni. Ravimit süstitakse aeglaselt veeni või manustatakse 15 minutit kestva veeniinfusiooni (tilgutamine veeni) teel.

#### Kui kaua Briviact'i kasutatakse

- Arst otsustab, mitme päeva jooksul te süste või infusioone saate.
- Pikaajaliseks raviks Briviact'iga palub arst teil võtta tablette või suukaudset lahust.

#### **Kui teile manustatakse Briviact'i rohkem kui ette nähtud**

Kui arvate, et teile on manustatud liiga palju Briviact'i, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

#### **Kui te lõpetate Briviact'i kasutamise**

- Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist, kui arst ei ole seda soovitanud, sest ravi lõpetamise järgselt võib suureneda teil esinevate hoogude arv.
- Kui arst soovib teil selle ravimi kasutamise lõpetada, vähendab ta järk-järgult teie annust. See aitab vältida hoogude taasteket või süvenemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Väga sage:** võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- unisus või pearinglus.

**Sage:** võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- gripp,
- tugev väsimus,
- krambid, pöörlemistunne (vertiigo),
- iiveldus ja oksendamine, kõhukinnisus,
- valu või ebamugavustunne süste- või infusioonikohas,
- depressioon, ärevus, unetus, ärrituvus,
- nina- ja kurguinfektsioonid (nt „külmetushaigus“), köha,
- söögiisu langus.

**Aeg-ajalt:** võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- allergilised reaktsioonid
- ebataavalised mõtted ja/või reaalsustaju kadu (psühhootilised häired), agressiivsus, erutus seisund
- enesevigastamise või enesetapumõtted või -katsed: rääkige otsekohe oma arstile
- valgevereliblede arvu langus (nn neutropeenia) – seda näitavad vereanalüüsid.

## Täiendavad kõrvaltoimed lastel

**Sage:** võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- rahutus ja hüperaktiivsus (psühhomotoorne hüperaktiivsus).

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Briviac<sup>t</sup>’i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Briviac<sup>t</sup>’i võib lahjendada enne selle manustamist arsti või meditsiiniõe poolt. Sellistel juhtudel tuleb seda manustada vahetult pärast lahjendamist.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Igat Briviac<sup>t</sup> süste-/infusioonilahuse viaali tohib kasutada ainult ühe korra (ühekordne kasutamine). Kasutamata lahus tuleb minema visata.
- Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole võõrosakesi ja mille värvus ei ole muutunud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Briviac<sup>t</sup> sisaldab

Toimeaine on brivaratsetaam.

- 1 ml sisaldab 10 mg brivaratsetaami.
- Üks 5 ml viaal sisaldab 50 mg brivaratsetaami.

Teised koostisosad on: naatriumatsetaat (trihüdraat), jää-äädikhape, naatriumkloriid, süstevesi.

### Kuidas Briviac<sup>t</sup> välja näeb ja pakendi sisu

Briviac<sup>t</sup> 10 mg/ml süste-/infusioonilahus on selge, värvitu, steriilne lahus.

Briviac<sup>t</sup> 10 mg/ml süste-/infusioonilahuse 5 ml viaal on pakendatud pappkarpi, mis sisaldab 10 viaali.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgia.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

**Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**Latvija**  
UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**United Kingdom**  
UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**

#### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele**

Briviact süste-/infusioonilahust võib manustada boolussüsti või infusioonina:

- Intravenoosne boolus: võib manustada otse ilma lahjendamata
- Intravenoosne infusioon: võib manustada 15 minuti jooksul pärast lahjendamist sobiva lahustiga

Briviact'i võib lahjendada järgmiste lahustega: naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahus või Ringeri laktaadilahus.

Iga Briviact süste-/infusioonilahuse viaali tohib kasutada ainult ühekordselt. Kasutamata lahus tuleb minema visata (vt lõik 3).