

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.

Teadaolevat 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).

Briviact 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Briviact 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Briviact 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Briviact 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Briviact 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Briviact on näidustatud partsiaalsete hoogude (sekundaarse generaliseerumisega või ilma) täiendavaks raviks epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Annustamissoovitused täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 2 aasta vanusest on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis. Annus tuleb manustada võrdselt kaheks jagatud annusena, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Soovitatav algannus	Soovitatav säilitusannus	Terapeutiline annusevahemik*
Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud		
50 mg ööpäevas (või 100 mg ööpäevas)**	100 mg ööpäevas	50...200 mg ööpäevas
Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg		
1 mg/kg ööpäevas (kuni 2 mg/kg ööpäevas)**	2 mg/kg ööpäevas	1...4 mg/kg ööpäevas
Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg		
1 mg/kg ööpäevas (kuni 2.5 mg/kg ööpäevas)**	2,5 mg/kg ööpäevas	1...5 mg/kg ööpäevas

* Patsiendi individuaalse ravivastuse põhjal võib annust selle efektiivse annusevahemiku piires kohandada.

** Arsti hinnangu põhjal krampihoogude vähendamise vajadusele

Täiskasvanud

Soovitatav algannus on kas 50 mg ööpäevas või 100 mg ööpäevas, põhinedes arsti hinnangul krampide vähendamise vajalikkuse versus võimalike kõrvaltoimete kohta. Individuaalse ravivastuse ja taluvuse põhjal võib annust kohandada efektiivses vahemikus 50...200 mg ööpäevas.

Noorukid ja lapsed 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. Soovitatav säilitusannus on 100 mg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 50 mg ööpäevas kuni 200 mg ööpäevas.

Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg

Soovitatav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annustega kuni 2 mg/kg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. 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.

Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg

Soovitatav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Olenevalt krampihoogude ravi vajalikkusest arsti hinnangul võib ravi brivaratsetaamiga alustada ka annustega kuni 2,5 mg/kg ööpäevas. Soovitatav säilitusannus on 2,5 mg/kg ööpäevas. Patsiendi individuaalse ravivastuse põhjal võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 1 mg/kg ööpäevas kuni 5 mg/kg ööpäevas.

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 õhtusel ajal. See võib ära hoida brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni languse allapoole efektiivset taset ja läbimurde hoogude tekke.

Ravi lõpetamine

Kui 16-aastaselt või vanemal patsiendil tuleb ravi brivaratsetaamiga lõpetada, on soovitatav annust järk-järgult vähendada 50 mg ööpäevas igal nädalal.

Kui nooremal kui 16-aastaselt patsiendil tuleb ravi brivaratsetaamiga lõpetada, on soovitatav annust vähendada maksimaalselt poole võrra igal nädalal kuni annuseni 1 mg/kg ööpäevas (väiksema kui 50 kg kehakaaluga patsientidel) või 50 mg ööpäevas (patsientidel kehakaaluga 50 kg ja rohkem). Pärast 1-nädalast 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. Neerukahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel suurenes brivaratsetaami ekspositsioon.

Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kõigi maksakahjustuse astmete korral kasutada järgmisi kohandatud annuseid, jagatuna manustamiseks kaheks võrdseks annuseks, ligikaudu 12-tunniste vahedega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Maksakahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

Vanus ja kehakaal	Soovitatav algannus	Soovitatav maksimaalne ööpäevane annus
Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud	50 mg ööpäevas	150 mg ööpäevas
Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg	1 mg/kg ööpäevas	3 mg/kg ööpäevas
Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg	1 mg/kg ööpäevas	4 mg/kg ööpäevas

Alla 2 aasta vanused lapsed

Brivaratsetaami efektiivsus alla 2 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud.

Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga annustamissoovitusi 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). Patsiendid, kes ei ole võimelised tablette tervelt alla neelama või kelle annust ei saa tervete tablettidega moodustada, peavad kasutama Briviact'i 10 mg suukaudset lahust.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsidaalsed mõtted ja käitumine

Erinevatel näidustustel epilepsiaavastaseid ravimeid (sh brivaratsetaami) saanud patsientidel on teatatud suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest. Epilepsiaavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga kliiniliste 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).

Masked nahaga seotud kõrvaltoimed

Seoses brivaratsetaamraviga on esinenud raskeid kutaanseid kõrvaltoimeid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), mis võib olla eluohtlik või surmaga lõppeda. Ravi määramisel tuleb patsiente hoiatada selle nähtude ja sümptomite suhtes ning jälgida hoolikalt nahareaktsioonide tekkimise suhtes. Neile reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite korral tuleb ravi brivaratsetaamiga kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

Abiained

Laktoositalumatus

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

Naatriumisisaldus

Brivaratsetaami õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, 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 hüdrolyüs. Teine metabolismi rada hõlmab hüdroksüülimist, mida vahendab CYP2C19 (vt lõik 5.2).

Tugevate CYP2C19 inhibiitorite (nt flukonasool, fluvoksamiin) samaaegsel manustamisel võib suurened brivaratsetaami plasmakontsentratsioon, kuid risk kliiniliselt oluliste CYP2C19-vahendatud koostoimete tekkeks arvatakse olevat väike. Kättesaadavad piiratud kliinilised andmed näitavad, et kannabidooli samaaegne manustamine võib suurendada brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni, mida võib põhjustada CYP2C19 inhibeerimine, kuid selle kliiniline olulisus on ebaselge.

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 kliiniliste 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_{max} 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 ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabaliin	Andmed puuduvad	Puudub
Topiramaat	Puudub	Puudub
Valproehape	Puudub	Puudub
Zonisamiid	Andmed puuduvad	Puudub

^a uuringu põhjal, mis hõlmas brivaratsetaami manustamist supratherapeutilises annuses 400 mg ööpäevas.

Karbamasepiin

Brivaratsetaam on epoksiidhüdrolaasi mõõdukas pöörduva toimega inhibiitor, mille toimel suureneb karbamasepiini aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsioon. Kontrollitud kliinilistes 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 AUC-le.

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 (soovitatavast 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 epilepsiavastaste ravimitega seotud risk üldiselt

Kõikide epilepsiavastaste ravimite puhul on tõestatud, et epilepsia ravi saavate naiste järglastel on väärearengute esinemissagedus 2...3 korda suurem esinemissagedusest üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Ravi saanud populatsioonis on väärearengute esinemissageduse suurenemist täheldatud polüteraapia korral, samas ei ole välja selgitatud, mil määral on vastutavad ravi ja/või olemasolev haigus. Epilepsiavastase 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

Brivaratsetaam eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmise katkestamine või brivaratsetaamiga ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades ravi kasu naisele. Brivaratsetaami ja karbamasepiini samaaegsel kasutamisel võib rinnapiima erituva 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 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 krampid (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 ja turuletulekujärgse kogemuse käigus.

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Gripp
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	I tüüpi ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon, ärevus, unetus, ärrituvus
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, psühhootiline häire, agressiivsus, erutsus seisund
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus, unisus
	Sage	Krambid, vertiigo
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, köha
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁽¹⁾
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus

⁽¹⁾ Turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimed.

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 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 suitsiidikatsede 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 alates 1 kuu vanusest täheldatud brivaratsetaami ohutusprofiil vastas täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiilile. Avatud, kontrollrühmata pikaajalistes uuringutes esines enesetapumõtteid 4,7%-l lastest (sagedamini noorukitel), keda hinnati alates 6 aasta vanusest, 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%).

Lastel alates 1 kuu vanusest kuni vähem kui 4 aasta vanuseni ei tuvastatud spetsiifilist kõrvaltoimete profiili võrreldes vanemate laste rühmadega. Ei tuvastatud olulist ohutusteavet, mis näitaks konkreetse kõrvaltoime esinemissageduse suurenemist selles vanuserühmas. Kuna olemasolevad andmed alla 2-aastaste laste kohta on piiratud, ei ole brivaratsetaam selles vanusevahemikus näidustatud. Kliinilised andmed vastsündinute kohta on piiratud.

Eakad

Brivaratsetaami II/III faasi arendusprogrammis osalenud 130 eakast inimesest (44 epilepsiahaiget) 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. Turuletulekujärgselt on brivaratsetaami üleannustamise korral teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus, peapööritus, tasakaaluhäired, ärevus, väsimus, ärrituvus, agressiivsus, unetus, depressioon ja suitsiidimõtted. Brivaratsetaami üleannustamisega seotud kõrvaltoimed on üldiselt olnud kooskõlas teadaolevate kõrvaltoimetega.

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 põiekesse 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 kliinilistes 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 hoo hoolimata ravist ühe või kahe samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimiga. Ravielse perioodi jooksul pidi esinema vähemalt 8 partsiaalset hoogu. Esimesed tulemusnäitajad III faasi uuringutes olid hoogude protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga ja partsiaalsete hoogude esinemissageduse 50% vähenemine võrreldes ravielsega (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%). Ravielse 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
Uuring N01253 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50% ravivastuse määr	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Uuring N01252 ⁽²⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50% ravivastuse määr	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Uuring N01358				
	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

⁽¹⁾ Ligikaudu 20% patsientidest said samaaegselt levetiratsetaami.

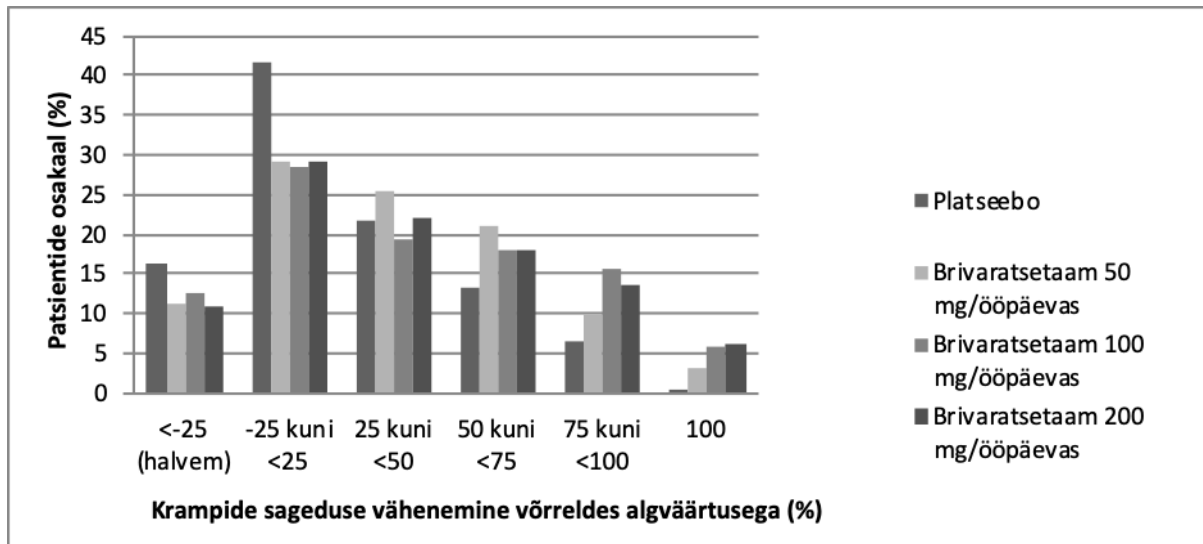
⁽²⁾ Uuringu N01252 esmane tulemusnäitaja järjestikuste katsete tegemise strateegia alusel ei saavutanud statistilist olulisust. Annus 100 mg ööpäevas oli statistiliselt oluline.

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 ravielse 28 päevaga. Patsiendid, kellel tekkis partsiaalsete hoogude esinemissageduse enam kui 25% suurenemine, on näidatud vasakul „halvem“ all. Patsiendid, kellel paranes ravielne

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 topeltpimedas kliinilises uuringus 12 nädala jooksul



Kolme olulise kliinilise uuringu kombineeritud analüüsi põhjal ei täheldatud efektiivsuse erinevusi (mõõdetuna 50% ravivastuse määrana) annusevahemikus 50...200 mg ööpäevas, kui brivaratsetaami kombineeriti indutseerivate või mitteindutseerivate epilepsiaavastaste 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 kliinilises uuringus manustati levetiratsetaami samaaegselt kasutatava epilepsiaavastase ravimina ligikaudu 20%-l patsientidest. Kuigi uuringualuste arv on piiratud, ei täheldatud samaaegselt levetiratsetaami kasutavatel 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 epilepsiaavastaste ravimite suuremast arvust ja ravieelsete hoogude suuremast sagedusest.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Kolmes olulises topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises 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

2 aasta vanustel ja vanematel lastel on partsiaalsete hoogude patofüsioloogia sarnane noorukitel ja täiskasvanutel nähtuga. Kogemused epilepsiaravimitega osutavad, et täiskasvanutel läbi viidud efektiivsusuuringuid võib ekstrapoleerida 2-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 2 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 1 kuu vanusest kuni alla 16 aasta vanuseni), kes jätkasid ravi pärast farmakokineetilise uuringu lõpetamist (vt lõik 5.2), lapsi, kes jätkasid ravi pärast i.v. (intravenooset) ohutusuuringut, 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 186 partsiaalsete hoogudega last vanuses alates 1 kuust kuni < 16 aastani, kellest 149 said ravi ≥ 3 kuud, 138 last ≥ 6 kuud, 123 last said ravi ≥ 12 kuud, 107 last ≥ 24 kuud ja 90 last ≥ 36 kuud.

Euroopa Ravimiamet 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 hüdroolüüsi 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 hüdroolüüsi 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 hüdroolüüsi 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4) inhibiitor.

In vitro ei ole brivaratsetaam kliiniliselt oluliste kontsentratsiooni väärtuste puhul CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 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 m²) 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 m², 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 igapäevase fikseeritud 3-astmelise ülestiitrimisega farmakokineetilises uuringus, kus kasutati brivaratsetaami suukaudset lahust, hinnati 99 uuritavat vanuses 1 kuu kuni < 16 aastat. Brivaratsetaami manustati igapäevaselt 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 viidi läbi 3-nädalasest farmakokineetika uuringust ja käimasolevast pikaajalisest järelkontrolli uuringust kogutud hajusate plasmakontsentratsiooni andmete põhjal. Analüüs hõlmas 232 epilepsiaga last vanuses 2 kuust kuni 17 aastani. Analüüs näitas, et annuste 5,0 (kehakaal 10...20 kg) ja 4,0 mg/kg ööpäevas (kehakaal 20...50 kg) manustamisel saavutatakse sama tasakaaluseisundi keskmine plasmakontsentratsioon nagu 200 mg ööpäevas saavatel täiskasvanutel. Hinnanguline plasmakliirens oli lastel kehakaaluga 10 kg,

20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 0,96 l/h, 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) ilmneseid 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 toimet 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 ilmnenu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu

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

5 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: 9. oktoober 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://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 168 mg sorbitooli (E420), 1 mg metüülparahüdroksübensoaati (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 2 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.

Annustamissoovitused täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 2 aasta vanusest on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis. Annus tuleb manustada võrdselt kaheks jagatud annusena, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Soovitav algannus	Soovitav säilitusannus	Terapeutiline annusevahemik*
Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud		
50 mg ööpäevas (või 100 mg ööpäevas)**	100 mg ööpäevas	50...200 mg ööpäevas
Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg		
1 mg/kg ööpäevas (kuni 2 mg/kg ööpäevas)**	2 mg/kg ööpäevas	1...4 mg/kg ööpäevas
Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg		
1 mg/kg ööpäevas (kuni 2,5 mg/kg ööpäevas)**	2,5 mg/kg ööpäevas	1...5 mg/kg ööpäevas

* Patsiendi individuaalse ravivastuse põhjal võib annust selle efektiivse annusevahemiku piires kohandada.

** Arsti hinnangu põhjal krampihoogude vähendamise vajadusele

Täiskasvanud

Soovitav algannus on kas 50 mg ööpäevas või 100 mg ööpäevas, põhinedes arsti hinnangul krampide vähendamise vajalikkuse versus võimalike kõrvaltoimete kohta. Individuaalse ravivastuse ja taluvuse põhjal võib annust kohandada efektiivses vahemikus 50...200 mg ööpäevas.

Noorukid ja lapsed 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. Soovitav säilitusannus on 100 mg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 50 mg ööpäevas kuni 200 mg ööpäevas.

Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg

Soovitav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annustega kuni 2 mg/kg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. Soovitav säilitusannus on 2 mg/kg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 1 mg/kg ööpäevas kuni 4 mg/kg ööpäevas.

Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg

Soovitav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Olenevalt krampihoogude ravi vajalikkusest arsti hinnangul võib ravi brivaratsetaamiga alustada ka annustega kuni 2,5 mg/kg ööpäevas. Soovitav säilitusannus on 2,5 mg/kg ööpäevas. Patsiendi individuaalse ravivastuse põhjal võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 1 mg/kg ööpäevas kuni 5 mg/kg ööpäevas.

Iga patsiendi ühekordne annus tuleb arvutada järgmise valemiga:

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

Briviact'i suukaudse lahusega on kaasas:

- 5 ml süstal (siniste mahumõõdudega), mis on tähistatud 0,1 ml kaupa (iga 0,1 ml vastab 1 mg brivaratsetaamile). Alates 0,25 ml-ist kuni 5 ml-ni on näidatud ka täiendavad mahumõõdud 0,25 ml ja 0,75 ml juures;
- 10 ml süstal (mustade mahumõõdudega), mis on tähistatud 0,25 ml kaupa (iga 0,25 ml vastab 2,5 mg brivaratsetaamile).

Arst peab andma patsiendile juhise sobiva süstla kasutamiseks.

Kui arvutatud võetav annus on 5 mg (0,5 ml) või rohkem ja kuni 50 mg (5 ml), tuleb kasutada 5 ml suusüstalt.

Kui arvutatud võetav annus on rohkem kui 50 mg (5 ml), tuleb kasutada suuremat, 10 ml suusüstalt. Arvutatud annus tuleb ümardada lähima mahumõõduni. Kui arvutatud annus on kahest mahumõõdust võrdsel kaugusel, tuleb kasutada suuremat mahumõõtu.

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.

Pange tähele, et annused piirduvad süstaldel olevate mahumõõtudega. Näiteks kui patsient vajab annust 2,15 ml, tuleb manustatav maht ümardada 2,2 ml-ni, sest 5 ml süstlaga saab manustada ainult 2,1 ml või 2,2 ml. Samuti tuleb maht 1,13 ml ümardada väiksemaks, manustatava mahuni 1,1 ml.

Ühe manustamiskorraga võetava suukaudse lahuse maht noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanutele				
Määratud annus	<i>Annus 50 mg ööpäevas</i> 25 mg/ manustamiskord	<i>Annus 100 mg ööpäevas</i> 50 mg/ manustamiskord	<i>Annus 150 mg ööpäevas</i> 75 mg/ manustamiskord	<i>Annus 200 mg ööpäevas</i> 100 mg/ manustamiskord
Soovitav süstal	5 ml		10 ml	
Kehakaal	Manustatav maht		Manustatav maht	
50 kg või rohkem	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

Ühe manustamiskorraga võetava suukaudse lahuse maht noorukitele ja lastele kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg				
Määratud annus	<i>Annus 1 mg/kg ööpäevas</i> 0,05 ml/kg/ manustamiskord (vastab 0,5 mg/kg/ manustamiskorrale)	<i>Annus 2 mg/kg ööpäevas</i> 0,1 ml/kg/ manustamiskord (vastab 1 mg/kg/ manustamiskorralle)	<i>Annus 3 mg/kg ööpäevas</i> 0,15 ml/kg/ manustamiskord (vastab 1,5 mg/kg/ manustamiskorralle)	<i>Annus 4 mg/kg ööpäevas</i> 0,2 ml/kg/ manustamiskord (vastab 2 mg/kg/ manustamiskorralle)
Soovitav süstal	5 ml		5 ml või 10 ml*	
Kehakaal	Manustatav maht		Manustatav maht	
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)
* Kui maht on üle 5 ml ja kuni 10 ml, tuleb patsiendile anda juhul kasutada 10 ml suusüstalt.				

Ühe manustamiskorraga võetava suukaudse lahuse maht lastele kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg					
Määratud annus	Annus 1 mg/kg ööpäevas 0,05 ml/kg/ manustamiskord (vastab 0,5 mg-le/kg manustamiskorra kohta)	Annus 2,5 mg/kg ööpäevas 0,125 ml/kg/ manustamiskord (vastab 1,25 mg-le/kg manustamiskorra kohta)	Annus 3 mg/kg ööpäevas 0,15 ml/kg/ manustamiskord (vastab 1,5 mg-le/kg manustamiskorra kohta)	Annus 4 mg/kg ööpäevas 0,2 ml/kg/ manustamiskord (vastab 2 mg/kg-le manustamiskorra kohta)	Annus 5 mg/kg ööpäevas 0,25 ml/kg/ manustamiskord (vastab 2,5 mg-le/kg manustamiskorra kohta)
Soovitatav süstal: 5 ml					
Kehakaal	Manustatav maht				
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1,25 ml (12,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)	2,5 ml (25 mg)
12 kg	0,6 ml (6 mg)	1,5 ml (15 mg)	1,8 ml (18,0 mg)	2,4 ml (24 mg)	3 ml (30 mg)
14 kg	0,7 ml (7 mg)	1,75 ml (17,5 mg)	2,1 ml (21 mg)	2,8 ml (28 mg)	3,5 ml (35 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,9 ml (19,0 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)	3,75 ml (37,5 mg)

Vahelejäätud 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 16-aastaselt või vanemal patsiendil tuleb ravi brivaratsetaamiga lõpetada, on soovitatav annust järk-järgult vähendada 50 mg ööpäevas igal nädalal.

Kui nooremal kui 16-aastaselt patsiendil tuleb ravi brivaratsetaamiga lõpetada, on soovitatav annust vähendada maksimaalselt poole võrra igal nädalal kuni annuseni 1 mg/kg ööpäevas (väiksema kui 50 kg kehakaaluga patsientidel) või 50 mg ööpäevas (patsientidel kehakaaluga 50 kg ja rohkem). Pärast 1-nädalast 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. Neerukahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel suurenes brivaratsetaami ekspositsioon. Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kõigi maksakahjustuse astmete korral kasutada järgmisi kohandatud annuseid, jagatuna manustamiseks kaheks võrdseks annuseks, ligikaudu 12-tunniste vahedega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Maksakahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

Vanus ja kehakaal	Soovitatav algannus	Soovitatav maksimaalne ööpäevane annus
Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud	50 mg ööpäevas	150 mg ööpäevas
Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg	1 mg/kg ööpäevas	3 mg/kg ööpäevas
Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg	1 mg/kg ööpäevas	4 mg/kg ööpäevas

Alla 2 aasta vanused lapsed

Brivaratsetaami efektiivsus alla 2 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud. Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Brivaratsetaami suukaudset lahust võib vahetult enne manustamist lahjendada vee või mahlaga ning seda võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Brivaratsetaami suukaudse lahuse manustamiseks võib kasutada nasogastraalsondi või gastrostoomisondi.

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

Kasutusjuhendi leiate pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 kliiniliste 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).

Masked nahaga seotud kõrvaltoimed

Seoses brivaratsetaamraviga on esinenud raskeid kutaanseid kõrvaltoimeid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), mis võib olla eluohtlik või surmaga lõppeda. Ravi määramisel tuleb patsiente hoiatada selle nähtude ja sümptomite suhtes ning jälgida hoolikalt nahareaktsioonide tekkimise suhtes. Neile reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite korral tuleb ravi brivaratsetaamiga kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

Abiained

Naatriumisisaldus

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

Fruktoositalumatus

Ravim sisaldab 168 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 hüdroolüüs. Teine metabolismi rada hõlmab hüdroksüülimist, mida vahendab CYP2C19 (vt lõik 5.2).

Tugevate CYP2C19 inhibiitorite (nt flukonasool, fluvoksamiin) samaaegsel manustamisel võib suurene da brivaratsetaami plasmakontsentratsioon, kuid risk kliiniliselt oluliste CYP2C19-vahendatud koostoimete tekkeks arvatakse olevat väike. Kättesaadavad piiratud kliinilised andmed näitavad, et kannabidooli samaaegne manustamine võib suurendada brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni, mida võib põhjustada CYP2C19 inhibeerimine, kuid selle kliiniline olulisus on ebaselge.

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 kliiniliste 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_{max} 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 ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabaliin	Andmed puuduvad	Puudub
Topiramaat	Puudub	Puudub
Valproehape	Puudub	Puudub
Zonisamiid	Andmed puuduvad	Puudub

^a uuringu põhjal, mis hõlmas brivaratsetaami manustamist supratherapeutilises annuses 400 mg ööpäevas.

Karbamasepiin

Brivaratsetaam on epoksiidhüdrolaasi mõõdukas pöörduva toimega inhibiitor, mille toimel suureneb karbamasepiini aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsioon. Kontrollitud kliinilistes 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 AUC-le.

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 epilepsiavastaste ravimitega seotud risk üldiselt

Kõikide epilepsiavastaste ravimite puhul on tõestatud, et epilepsia ravi saavate naiste järglastel on väärearngute esinemissagedus 2...3 korda suurem esinemissagedusest üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Ravi saanud populatsioonis on väärearngute esinemissageduse suurenemist täheldatud polüteraapia korral, samas ei ole välja selgitatud, mil määral on vastutavad ravi ja/või olemasolev haigus. Epilepsiavastase 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

Brivaratsetaam eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmise katkestamine või brivaratsetaamiga ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades ravi kasu naisele. Brivaratsetaami ja karbamasepiini samaaegsel kasutamisel võib rinnapiima erituva 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 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 ja turuletulekujärgse kogemuse käigus.

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Gripp
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	I tüüpi ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon, ärevus, unetus, ärrituvus
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, psühhootiline häire, agressiivsus, erutsus seisund
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus, unisus
	Sage	Krambid, vertiigo
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, köha
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁽¹⁾
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus

⁽¹⁾ Turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimed.

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 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 alates 1 kuu vanusest täheldatud brivaratsetaami ohutusprofiil vastas täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiilile. Avatud, kontrollrühmata pikaajalistes uuringutes esines enesetapumõtteid 4,7%-l lastest (sagedamini noorukitel), keda hinnati alates 6 aasta vanusest, 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%).

Lastel alates 1 kuu vanusest kuni vähem kui 4 aasta vanuseni ei tuvastatud spetsiifilist kõrvaltoimete profiili võrreldes vanemate laste rühmadega. Ei tuvastatud olulist ohutusteavet, mis näitaks konkreetse kõrvaltoime esinemissageduse suurenemist selles vanuserühmas. Kuna olemasolevad andmed alla 2-aastaste laste kohta on piiratud, ei ole brivaratsetaam selles vanusevahemikus näidustatud. Kliinilised andmed vastsündinute kohta on piiratud.

Eakad

Brivaratsetaami II/III faasi arendusprogrammis osalenud 130 eakast inimesest (44 epilepsiahaiget) 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 müügiloo 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. Turuletulekujärgselt on brivaratsetaami üleannustamise korral teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus, peapööritus, tasakaaluhäired, ärevus, väsimus, ärrituvus, agressiivsus, unetus, depressioon ja suitsiidimõtted. Brivaratsetaami üleannustamisega seotud kõrvaltoimed on üldiselt olnud kooskõlas teadaolevate kõrvaltoimetega.

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 põiekesse 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 kliinilistes 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 hoo hoolimata ravist ühe või kahe samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimiga. Ravielse perioodi jooksul pidi esinema vähemalt 8 partsiaalset hoogu. Esimesed tulemusnäitajad III faasi uuringutes olid hoogude protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga ja partsiaalsete hoogude esinemissageduse 50% vähenemine võrreldes ravielsega (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%). Ravielse 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
Uuring N01253⁽¹⁾				
	n= 96	n= 101		
50% ravivastuse määr	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Uuring N01252⁽²⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50% ravivastuse määr	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Uuring N01358				
	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

⁽¹⁾ Ligikaudu 20% patsientidest said samaaegselt levetiratsetaami.

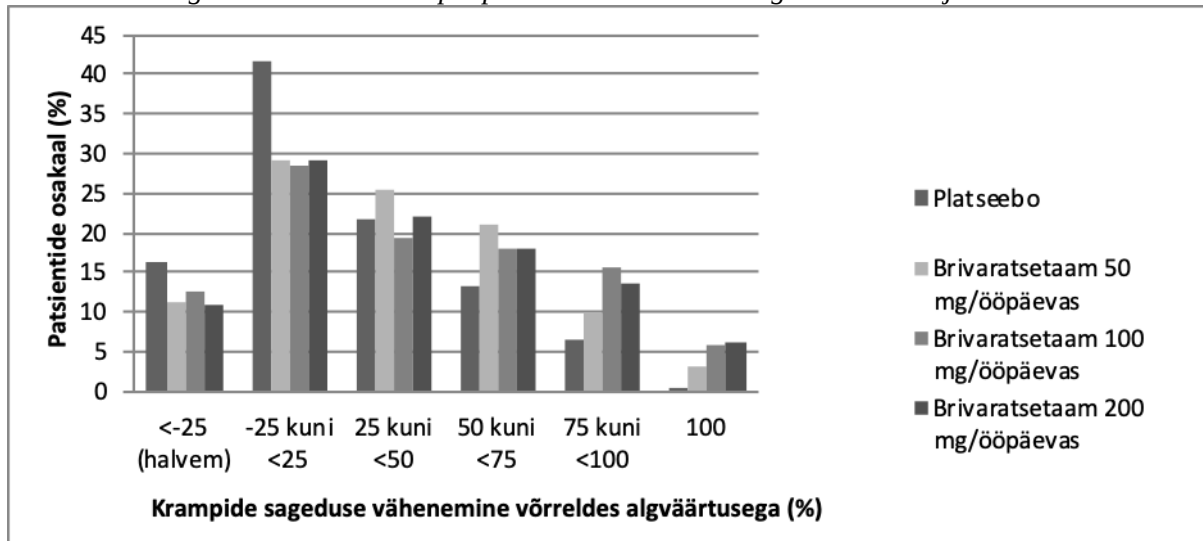
⁽²⁾ Uuringu N01252 esmane tulemusnäitaja järjestikuste katsete tegemise strateegia alusel ei saavutanud statistilist olulisust. Annus 100 mg ööpäevas oli statistiliselt oluline.

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 ravielse 28 päevaga. Patsiendid, kellel tekkis partsiaalsete hoogude esinemissageduse enam kui 25% suurenemine, on näidatud vasakul „halvem“ all. Patsiendid, kellel paranes ravielne

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 topeptipimedas kliinilises uuringus 12 nädala jooksul



Kolme olulise kliinilise uuringu kombineeritud analüüsi põhjal ei täheldatud efektiivsuse erinevusi (mõõdetuna 50% ravivastuse määrana) annusevahemikus 50...200 mg ööpäevas, kui brivaratsetaami kombineeriti indutseerivate või mitteindutseerivate epilepsiaavastaste 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 kliinilises uuringus manustati levetiratsetaami samaaegselt kasutatava epilepsiaavastase ravimina ligikaudu 20%-l patsientidest. Kuigi uuringualuste arv on piiratud, ei täheldatud samaaegselt levetiratsetaami kasutavatel 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 epilepsiaavastaste ravimite suuremast arvust ja ravieelsete hoogude suuremast sagedusest.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Kolmes olulises topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises 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 kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Lapsed

2 aasta vanustel ja vanematel lastel on partsiaalsete hoogude patofüsioloogia sarnane noorukitel ja täiskasvanutel nähtuga. Kogemused epilepsiaravimitega osutavad, et täiskasvanutel läbi viidud efektiivsusuuringuid võib ekstrapoleerida 2-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 2 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 1 kuu vanusest kuni alla 16 aasta vanuseni), kes jätkasid ravi pärast farmakokineetilise uuringu lõpetamist (vt lõik 5.2), lapsi, kes jätkasid ravi pärast i.v. (intravenooset) ohutusuuringut, 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 186 partsiaalsete hoogudega last vanuses alates 1 kuust kuni < 16 aastani, kellest 149 said ravi ≥ 3 kuud, 138 last ≥ 6 kuud, 123 last said ravi ≥ 12 kuud, 107 last ≥ 24 kuud ja 90 last ≥ 36 kuud.

Euroopa Ravimiamet 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 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4) inhibiitor.

In vitro ei ole brivaratsetaam kliiniliselt oluliste kontsentratsiooni väärtuste puhul CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 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 m²) 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 m², 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 viidi läbi 3-nädalasest farmakokineetika uuringust ja käimasolevast pikaajalisest järelkontrolli uuringust kogutud hajusate plasmakontsentratsiooni andmete põhjal. Analüüs hõlmas 232 epilepsiaga last vanuses 2 kuust kuni 17 aastani. Analüüs näitas, et annuste 5,0 (kehakaal 10...20 kg) ja 4,0 mg/kg ööpäevas (kehakaal 20...50 kg) manustamisel saavutatakse sama tasakaaluseisundi keskmine plasmakontsentratsioon nagu 200 mg ööpäevas saavatel täiskasvanutel. Hinnanguline plasmakliirens oli lastel kehakaaluga 10 kg,

20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 0,96 l/h, 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) ilmnesh 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.

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 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 loomadel 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)
Metüülparahüdoksübensoaat (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 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 8 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 üht 5 ml (siniste mahumõõtudega) ja üht 10 ml (mustade mahumõõtudega) 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: 9. oktoober 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briviact 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

Briviact on näidustatud partsiaalsete hoogude (sekundaarse generaliseerumisega või ilma) täiendavaks raviks epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 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.

Annustamissoovitused täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 2 aasta vanusest on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis. Annus tuleb manustada võrdselt kaheks jagatud annusena, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Soovitatav algannus	Soovitatav säilitusannus	Terapeutiline annusevahemik*
Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud		
50 mg ööpäevas (või 100 mg ööpäevas)**	100 mg ööpäevas	50...200 mg ööpäevas
Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg		
1 mg/kg ööpäevas (kuni 2 mg/kg ööpäevas)**	2 mg/kg ööpäevas	1...4 mg/kg ööpäevas
Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg		
1 mg/kg ööpäevas (kuni 2,5 mg/kg ööpäevas)**	2,5 mg/kg ööpäevas	1...5 mg/kg ööpäevas

* Patsiendi individuaalse ravivastuse põhjal võib annust selle efektiivse annusevahemiku piires kohandada.

** Arsti hinnangu põhjal krampihoogude vähendamise vajadusele

Täiskasvanud

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

Soovitatav algannus on kas 50 mg ööpäevas või 100 mg ööpäevas, põhinedes arsti hinnangul krampide vähendamise vajalikkus versus võimalikud kõrvaltoimed. Individuaalse ravivastuse ja taluvuse põhjal võib annust kohandada efektiivses vahemikus 50...200 mg ööpäevas.

Noorukid ja lapsed 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. Soovitatav säilitusannus on 100 mg ööpäevas. Lähtuvalt patsientide individuaalsest ravivastusest võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 50 mg ööpäevas kuni 200 mg ööpäevas.

Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg

Soovitatav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Ravi brivaratsetaamiga võib alustada ka annustega kuni 2 mg/kg ööpäevas, lähtuvalt arsti hinnangust krambivastase ravi vajalikkuse kohta. 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.

Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg

Soovitatav algannus on 1 mg/kg ööpäevas. Olenevalt krampihoogude ravi vajalikkusest arsti hinnangul võib ravi brivaratsetaamiga alustada ka annustega kuni 2,5 mg/kg ööpäevas. Soovitatav säilitusannus on 2,5 mg/kg ööpäevas. Patsiendi individuaalse ravivastuse põhjal võib annust kohandada efektiivses annusevahemikus 1 mg/kg ööpäevas kuni 5 mg/kg ööpäevas.

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 16-aastaselt või vanemal patsiendil tuleb ravi brivaratsetaamiga lõpetada, on soovitatav annust järk-järgult vähendada 50 mg ööpäevas igal nädalal.

Kui nooremal kui 16-aastaselt patsiendil tuleb ravi brivaratsetaamiga lõpetada, on soovitatav annust vähendada maksimaalselt poole võrra igal nädalal kuni annuseni 1 mg/kg ööpäevas (väiksema kui 50 kg kehakaaluga patsientidel) või 50 mg ööpäevas (patsientidel kehakaaluga 50 kg ja rohkem). Pärast 1-nädalast 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. Neerukahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel suurenes brivaratsetaami ekspositsioon.

Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kõigi maksakahjustuse astmete korral kasutada järgmisi kohandatud annuseid, jagatuna manustamiseks kaheks võrdseks annuseks, ligikaudu 12-tunniste vahedega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Maksakahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

Vanus ja kehakaal	Soovitatav algannus	Soovitatav maksimaalne ööpäevane annus
Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud	50 mg ööpäevas	150 mg ööpäevas
Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg	1 mg/kg ööpäevas	3 mg/kg ööpäevas
Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg	1 mg/kg ööpäevas	4 mg/kg ööpäevas

Alla 2 aasta vanused lapsed

Brivaratsetaami efektiivsus alla 2 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud.

Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga annustamissoovitusi 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 abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsidaalsed mõtted ja käitumine

Erinevatel näidustustel epilepsiaavastaseid ravimeid (sh brivaratsetaami) saanud patsientidel on teatatud suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest. Epilepsiaavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga kliiniliste 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).

Masked nahaga seotud kõrvaltoimed

Seoses brivaratsetaamraviga on esinenud raskeid kutaanseid kõrvaltoimeid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), mis võib olla eluohtlik või surmaga lõppeda. Ravi määramisel tuleb patsiente hoiatada selle nähtude ja sümptomite suhtes ning jälgida hoolikalt nahareaktsioonide tekkimise suhtes. Neile reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite korral tuleb ravi brivaratsetaamiga kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

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 hüdrolyüs. 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. Kättesaadavad piiratud kliinilised andmed näitavad, et kannabidooli samaaegne manustamine võib suurendada brivaratsetaami plasmakontsentratsiooni, mida võib põhjustada CYP2C19 inhibeerimine, kuid selle kliiniline olulisus on ebaselge.

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 kliiniliste 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_{max} 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 ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
Pregabaliin	Andmed puuduvad	Puudub
Topiramaat	Puudub	Puudub
Valproehape	Puudub	Puudub
Zonisamiid	Andmed puuduvad	Puudub

^a uuringu põhjal, mis hõlmas brivaratsetaami manustamist supratherapeutilises annuses 400 mg ööpäevas.

Karbamasepiin

Brivaratsetaam on epoksiidhüdrolaasi mõõdukas pöörduva toimega inhibiitor, mille toimel suureneb karbamasepiini aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi kontsentratsioon. Kontrollitud kliinilistes 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 AUC-le.

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 (soovitatavast 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 epilepsiavastaste ravimitega seotud risk üldiselt

Kõikide epilepsiavastaste ravimite puhul on tõestatud, et epilepsia ravi saavate naiste järglastel on väärearengute esinemissagedus 2...3 korda suurem esinemissagedusest üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Ravi saanud populatsioonis on väärearengute esinemissageduse suurenemist täheldatud polüteraapia korral, samas ei ole välja selgitatud, mil määral on vastutavad ravi ja/või olemasolev haigus. Epilepsiavastase 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

Brivaratsetaam eritub inimese rinnapiima. 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 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

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 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 krampid (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 ja turuletulekujärgse kogemuse käigus.

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Gripp
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Neutropeenia

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	I tüüpi ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon, ärevus, unetus, ärrituvus
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, psühhootiline häire, agressiivsus, erutusseisund
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus, unisus
	Sage	Krambid, vertiigo
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, köha
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁽¹⁾
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus

⁽¹⁾ Turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimed.

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 neutropeeniat tõsine, ei vajanud spetsiifilist ravi ega põhjustanud 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.

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

Lapsed

Lastel alates 1 kuu vanusest täheldatud brivaratsetaami ohutusprofiil vastas täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiilile. Avatud, kontrollrühmata pikaajalistes uuringutes esines enesetapumõtteid 4,7%-l lastest (sagedamini noorukitel), keda hinnati alates 6 aasta vanusest, 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%).

Lastel alates 1 kuu vanusest kuni vähem kui 4 aasta vanuseni ei tuvastatud spetsiifilist kõrvaltoimete profiili võrreldes vanemate laste rühmadega. Ei tuvastatud olulist ohutusteavet, mis näitaks konkreetse

kõrvaltoime esinemissageduse suurenemist selles vanuserühmas. Kuna olemasolevad andmed alla 2-aastaste laste kohta on piiratud, ei ole brivaratsetaam selles vanusevahemikus näidustatud. Kliinilised andmed vastsündinute kohta on piiratud.

Eakad

Brivaratsetaami II/III faasi arendusprogrammis osalenud 130 eakast inimesest (44 epilepsiahaiget) 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. Turuletulekujärgselt on brivaratsetaami üleannustamise korral teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus, peapööritus, tasakaaluhäired, ärevus, väsimus, ärrituvus, agressiivsus, unetus, depressioon ja suitsiidimõtted. Brivaratsetaami üleannustamisega seotud kõrvaltoimed on üldiselt olnud kooskõlas teadaolevate kõrvaltoimetega.

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 kliinilistes 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 hooed hoolimata ravist ühe või kahe samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimiga. Ravielse 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 ravielsega (ravivastuse määr). Teisene tulemusnäitaja oli partsiaalsete hoogude esinemissageduse protsentuaalne vähenemine võrreldes ravielsega.

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%). Ravielse 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
Uuring N01253 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50% ravivastuse määr	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	22,0* (p=0,004)	~	~
Uuring N01252 ⁽²⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50% ravivastuse määr	20,0	27,3 (p=0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,010)	~
Uuring N01358				
	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

⁽¹⁾ Ligikaudu 20% patsientidest said samaaegselt levetiratsetaami.

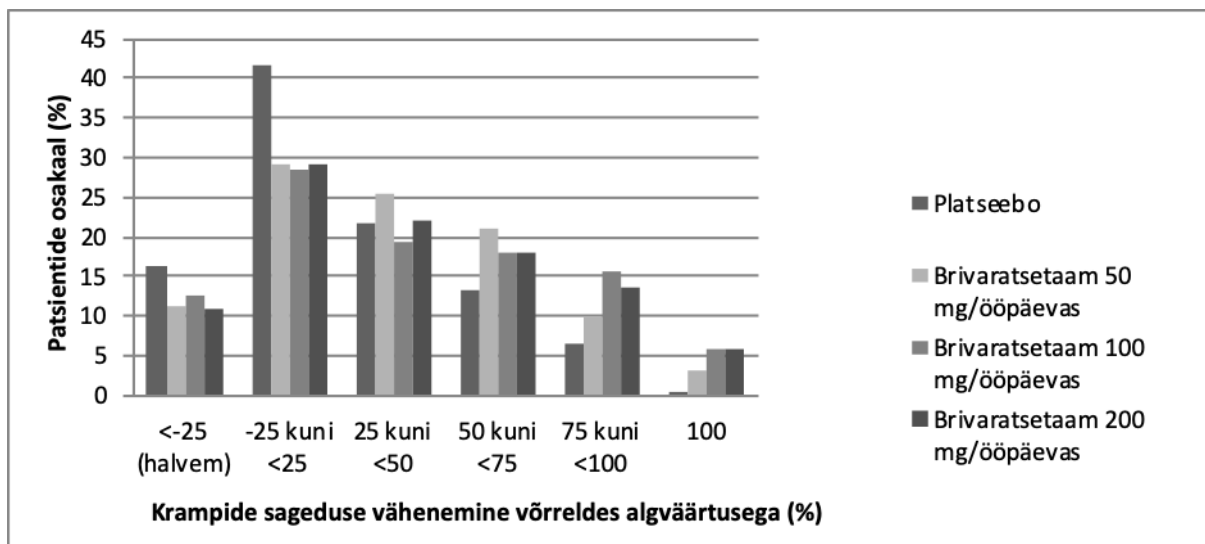
⁽²⁾ Uuringu N01252 esmane tulemusnäitaja järjestikuste katsete tegemise strateegia alusel ei saavutanud statistilist olulisust. Annus 100 mg ööpäevas oli statistiliselt oluline.

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 ravielse 28 päevaga. Patsiendid, kellel tekkis partsiaalsete hoogude esinemissageduse enam kui 25% suurenemine, on näidatud vasakul „halvem“ all. Patsiendid, kellel paranes ravielne 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 topeptipimedas kliinilises uuringus 12 nädala jooksul



Kolme olulise kliinilise uuringu kombineeritud analüüsi põhjal ei täheldatud efektiivsuse erinevusi (mõõdetuna 50% ravivastuse määrana) annusevahemikus 50...200 mg ööpäevas, kui brivaratsetaami kombineeriti indutseerivate või mitteindutseerivate epilepsiaavastaste 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 kliinilises uuringus manustati levetiratsetaami samaaegselt kasutatava epilepsiaavastase ravimina ligikaudu 20%-l patsientidest. Kuigi uuringualuste arv on piiratud, ei täheldatud samaaegselt levetiratsetaami kasutavatel 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 epilepsiaavastaste ravimite suuremast arvust ja ravieelsete hoogude suuremast sagedusest.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Kolmes olulises topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises 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 kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Lapsed

2 aasta vanustel ja vanematel lastel on partsiaalsete hoogude patofüsioloogia sarnane noorukitel ja täiskasvanutel nähtuga. Kogemused epilepsiaravimitega osutavad, et täiskasvanutel läbi viidud efektiivsusuuringuid võib ekstrapoleerida 2-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 2 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 1 kuu vanusest kuni alla 16 aasta vanuseni), kes jätkasid ravi pärast farmakokineetilise uuringu lõpetamist (vt lõik 5.2), lapsi, kes jätkasid ravi pärast i.v. (intravenooset) ohutusuuringut, 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 186 partsiaalsete hoogudega last vanuses alates 1 kuust kuni < 16 aastani, kellest 149 said ravi ≥ 3 kuud, 138 last ≥ 6 kuud, 123 last said ravi ≥ 12 kuud, 107 last ≥ 24 kuud ja 90 last ≥ 36 kuud.

Euroopa Ravimiamet 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 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4) inhibiitor.

In vitro ei ole brivaratsetaam kliiniliselt oluliste kontsentratsiooni väärtuste puhul CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 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 m²) 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 m², 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 viidi läbi 3-nädalasest farmakokineetika uuringust ja käimasolevast pikaajalisest järelkontrolli uuringust kogutud hajusate plasmakontsentratsiooni andmete põhjal. Analüüs hõlmas 232 epilepsiaga last vanuses 2 kuust kuni 17 aastani. Analüüs näitas, et annuste 5,0 (kehakaal 10...20 kg) ja 4,0 mg/kg ööpäevas (kehakaal 20...50 kg) manustamisel saavutatakse sama tasakaaluseisundi keskmine plasmakontsentratsioon nagu 200 mg ööpäevas saavatel täiskasvanutel. Hinnanguline plasmakliirens oli lastel kehakaaluga 10 kg,

20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 0,96 l/h, 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) ilmnesh 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 toimetemehhanismi 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 loomadel 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 korki ja alumiiniumist/polüpropüleenist eemaldatava kattega. Igast ühekordselt kasutatavast viaalist 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: 9. oktoober 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://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 ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete 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-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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-vöötkood
--

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. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

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

Lot

5. MUU

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

(puudub pakendi suurusel 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. KÕLBLIKUSAEG**

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-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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-vöötkood

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. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

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

Lot

5. MUU

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

(puudub pakendi suurusel 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 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/1/15/1073/009 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 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/1/15/1073/012 168 (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-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (3 PAKENDIT 56 ÕHUKESSE 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 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 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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. KÕLBLIKUSAEG

EXP

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

Lot

5. MUU

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

(puudub pakendi suurusel 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. KÕLBLIKUSAEG**

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/1/15/1073/013 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 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/1/15/1073/016 168 (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-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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
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 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

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

Lot

5. MUU

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

(puudub pakendi suurusel 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. KÕLBLIKUSAEG**

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-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (3 PAKENDIT 56 ÕHUKESSE 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
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 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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. KÕLBLIKUSAEG

EXP

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

Lot

5. MUU

Nädalapäevad: E, T, K, N, R, L, P

(puudub pakendi suurusel 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 metüülparahüdrosübensoaati (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) 2 adapteriga. Küsige arstilt, millist süstalt peate kasutama.

Süstlad 10 ml ja 5 ml (värviliste 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 8 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 viaal 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 viaali 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 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/1/15/1073/022

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, 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 2 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;
- teil on kunagi tekkinud pärast Briviact'i võtmist raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuõõne haavandid.
Seoses Briviact-raviga on esinenud tõsiseid nahareaktsioone, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom. Kui märkate ükskõik millist tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomit, mis on kirjeldatud lõigus 4, lõpetage Briviact'i kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole.

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 2 aasta.

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*'i nime all), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni, ärevuse ja muude seisundite raviks.

Briviact koos alkoholiga

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

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised peavad arutama arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

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 soovitatav kasutada, kui te olete rase, kuna Briviact'i toimed rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Briviact'i kasutamise ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest Briviact eritub rinnapiima.

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 sisaldab laktoosi ja naatriumi

Briviact 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 tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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. Teatud patsientidele, näiteks lastele võib/võivad olla sobivam(ad) muu(d) ravimvorm(id) (näiteks kui tablette ei saa tervena alla neelata); küsige oma arstilt või apteekrilt.

Te võtate Briviact'i koos teiste epilepsiaravimitega.

Kui palju ravimit võtta

Teie arst arvestab teile õige ööpäevase annuse. Võtke ööpäevane annus kaheks võrdseks annuseks jagatuna, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud

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

Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg

- 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.

Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg

- Soovitatav annus on 0,5 mg kuni 2,5 mg kehakaalu iga kg kohta, mida võetakse kaks korda ööpäevas. Teie lapse arst võib seejärel otsustada kohandada teie lapse annust, et leida teie lapsele parim annus.

Maksaprobleemidega inimesed

Kui teil on probleeme maksaga:

- Noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem või täiskasvanutele on maksimumannus 75 mg kaks korda ööpäevas.
- Noorukitele või lastele kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg on maksimumannus 1,5 mg iga kg kehakaalu kohta, võetuna kaks korda ööpäevas.
- Lastele kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg on maksimaalne annus 2 mg kehakaalu iga kg kohta kaks korda ööpäevas.

Kuidas Briviact'i 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 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.

Samuti võib teil tekkida mõni järgmistest sümptomitest: iiveldus, peapööritustunne, tasakaaluhäired, ärevus, tugev väsimustunne, ärrituvus, agressiivne käitumine, unetus, depressioon, enesetapu- või enesevigastamismõtted või -katsed.

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

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- ulatuslik villiline ja naha koorumisega lööve, eelkõige suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnsoni sündroom).

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 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 Briviact sisaldab

Toimeaine on brivaratsetaam.

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

Teised koostisosad on:

Sisu

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 Briviact välja näeb ja pakendi sisu

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

Briviact 25 mg on hallid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmatega 8,9 mm x 5,0 mm, mille ühe küljel on pimeüritükk „u25“.

Briviact 50 mg on kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmatega 11,7 mm x 6,6 mm, mille ühel küljel on pimeüritükk „u50“.

Briviact 75 mg on punakaslillad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmatega 13,0 mm x 7,3 mm, mille ühel küljel on pimeüritükk „u75“.

Briviact 100 mg on rohekashallid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmatega 14,5 mm x 8,1 mm, mille ühel küljel on pimeüritükk „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 (Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

UCB Nordic A/S

Malta

Pharmasud Ltd.

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

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://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 2 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;
- teil on kunagi tekkinud pärast Briviact'i võtmist raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuõõne haavandid.
Seoses Briviact-raviga on esinenud tõsiseid nahareaktsioone, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom. Kui märkate ükskõik millist tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomit, mis on kirjeldatud lõigus 4, lõpetage Briviact'i kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole.

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 2 aasta.

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 soovitatav.
- Kui te tarvitate Briviact'i võtmise ajal alkoholi, võib alkoholi negatiivne toime tugevneda.

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised peavad arutama arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

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 soovitatav kasutada, kui te olete rase, kuna Briviact'i toimed rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Briviact'i kasutamise ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest Briviact eritub rinnapiima.

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'i 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 168 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 ööpäevane annus kaheks võrdseks annuseks jagatuna, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud

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

Alltoodud tabel esitab üksnes võetavate annuste ja kasutatavate süstalde näited. Teie arst arvestab teile õige annuse ja määrab kasutatava süstla lähtuvalt teie kehakaalust.

Kaks korda ööpäevas võetav annus ml-tes ja millist süstalt kasutada – noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanutele:

Kehakaal	Annus ml (vastab 25 mg-le)	Annus ml (vastab 50 mg-le)	Annus ml (vastab 75 mg-le)	Annus ml (vastab 100 mg-le)
50 kg või rohkem	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
	Kasutage 5 ml süstalt (siniste mahumõõtudega)		Kasutage 10 ml süstalt (mustade mahumõõtudega)	

Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg

- Soovitatav 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 ja kasutatavate süstalde näited. Teie arst arvestab teile õige annuse ja määrab kasutatava süstla lähtuvalt teie kehakaalust.

Kaks korda ööpäevas võetav annus ml-tes ja millist süstalt kasutada – noorukitele ja lastele kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg:				
Kehakaal	Annus ml (vastab 0,5 mg-le/kg = 0,05 ml/kg)	Annus ml (vastab 1 mg-le/kg = 0,1 ml/kg)	Annus ml (vastab 1,5 mg-le/kg = 0,15 ml/kg)	Annus ml (vastab 2 mg-le/kg = 0,2 ml/kg)
20 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml
25 kg	1,25 ml	2,5 ml	3,75 ml	5 ml
30 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml*
35 kg	1,75 ml	3,5 ml	5,25 ml*	7 ml*
40 kg	2 ml	4 ml	6 ml*	8 ml*
45 kg	2,25 ml	4,5 ml	6,75 ml*	9 ml*
	Kasutage 5 ml süstalt (siniste mahumõõtudega)		Mahuks 0,5 ml kuni 5 ml kasutage 5 ml suusüstalt (siniste mahumõõtudega) * Mahuks üle 5 ml ja kuni 10 ml kasutage 10 ml suusüstalt (mustade mahumõõtudega)	

Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg

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

Alltoodud tabel esitab üksnes võetavate annuste ja kasutatavate süstalde näited. Teie arst arvestab teile õige annuse ja määrab kasutatava süstla lähtuvalt teie kehakaalust.

Kaks korda ööpäevas võetav annus ml-tes ja millist süstalt kasutada – lastele kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg:

Kehakaal	Annus ml (vastab 0,5 mg-le/kg = 0,05 ml/kg)	Annus ml (vastab 1,25 mg-le/kg = 0,125 ml/kg)	Annus ml (vastab 1,5 mg-le/kg = 0,15 ml/kg)	Annus ml (vastab 2 mg-le/kg = 0,2 ml/kg)	Annus ml (vastab 2,5 mg-le/kg = 0,25 ml/kg)
10 kg	0,5 ml	1,25 ml	1,5 ml	2 ml	2,5 ml
12 kg	0,6 ml	1,5 ml	1,8 ml	2,4 ml	3,0 ml
14 kg	0,7 ml	1,75 ml	2,1 ml	2,8 ml	3,5 ml
15 kg	0,75 ml	1,9 ml	2,25 ml	3 ml	3,75 ml
Kasutage 5 ml süstalt (siniste mahumõõtudega)					

Maksaprobleemidega inimesed

- Noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem või täiskasvanutele on maksimumannus 75 mg kaks korda ööpäevas.
- Noorukitele või lastele kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg on maksimumannus 1,5 mg iga kehakaalu kg kohta, võetuna kaks korda ööpäevas.
- Lastele kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 20 kg on maksimaalne annus 2 mg iga kehakaalu kg kohta 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.

Kasutamiss juhend patsientidele või hooldajatele:

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

- Mahuks 0,5 ml kuni 5 ml kasutage kaasasolevat 5 ml suusüstalt (siniste mahumõõtudega), et tagada õige annuse võtmine.
- Mahuks üle 5 ml ja kuni 10 ml kasutage kaasasolevat 10 ml suusüstalt (mustade mahumõõtudega), et tagada õige annuse võtmine.

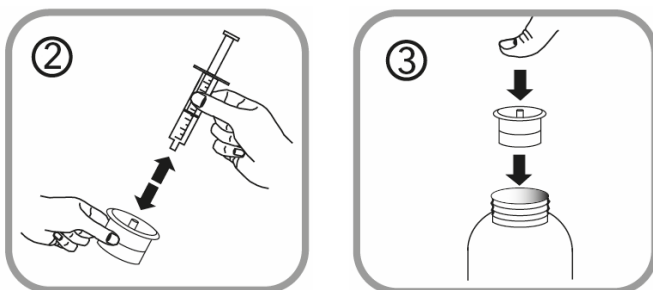
5 ml suusüstal	10 ml suusüstal
5 ml suusüstlal on 2 kattuvat sinist mahumõõtu: 0,25 ml sammudena ja 0,1 ml sammudena	10 ml suusüstlal on mustad mahumõõdud 0,25 ml sammudena.

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



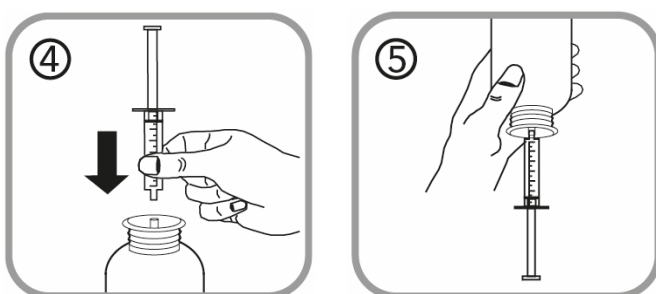
Järgige neid samme, kui võtate Briviact'i esmakordselt:

- 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.

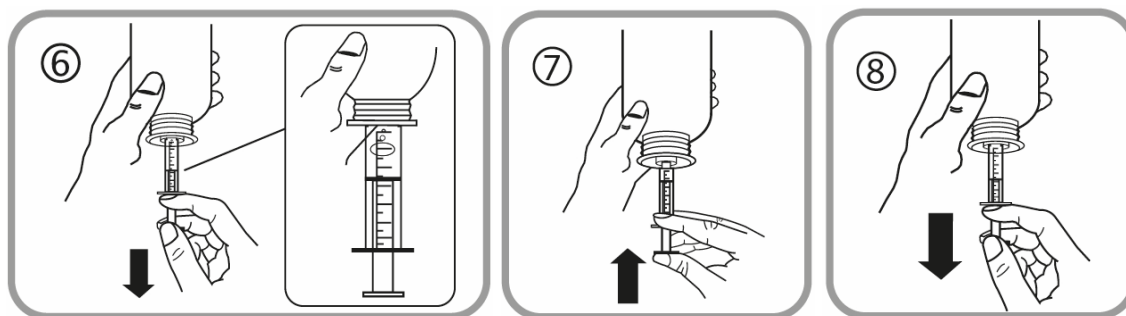


Järgige neid samme iga kord, kui võtate Briviact'i:

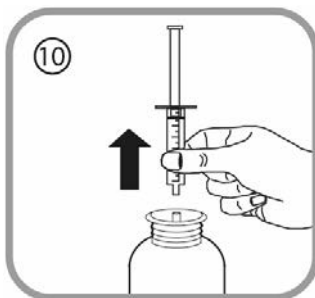
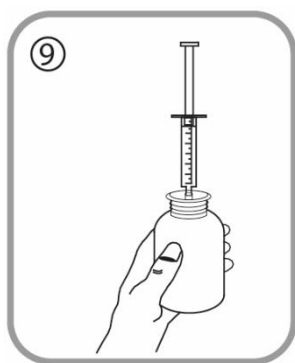
- Pange suusüstal adapteri avausse (joonis 4).
- Pöörake pudel tagurpidi (joonis 5).



- 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). Kolb võib tõusta esimese annusega silindril tagasi üles. Seetõttu tagage kolvi paigal püsimine kuni suusüstla lahutamiseni pudelist.

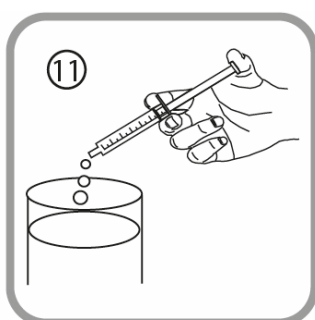


- Pöörake pudel õiget pidi (joonis 9).
- Eemaldage suusüstal adapterist (joonis 10).

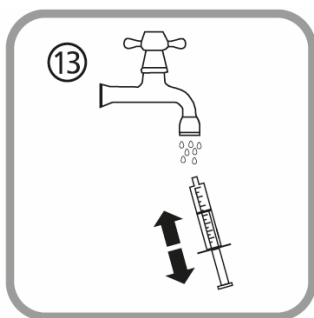


Te võite ravimit juua kahel viisil:

- 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).
- Suusüstla puhastamiseks loputage seda ainult külma veega, lükates kolvi mitu korda üles-alla vee sissetõmbamiseks ja väljalaskmiseks, eraldamata süstla kaht osa (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.

Samuti võib teil tekkida mõni järgmistest sümptomitest: iiveldus, peapööritustunne, tasakaaluhäired, ärevus, tugev väsimustunne, ärrituvus, agressiivne käitumine, unetus, depressioon, enesetapu- või enesevigastamismõtted või -katsed.

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 teil esinevate hoogude arv.
- Kui arst soovitab teil 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 „külmatushaigus“), 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 neutropeenid) – seda näitavad vereanalüüsid.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- ulatuslik villiline ja naha koorumisega lööve, eelkõige suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnsoni sündroom).

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 8 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 polüpropüleenist/polüetüleenist 10 ml suusüstalt (mustade mahumõõtudega), polüpropüleenist/polüetüleenist 5 ml suusüstalt (siniste mahumõõtudega) ning süstalde polüetüleenist adaptereid.

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 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://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 2 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;
- teil on kunagi tekkinud pärast Briviact'i võtmist raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuõõne haavandid.
Seoses Briviact-raviga on esinenud tõsiseid nahareaktsioone, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom. Kui märkate ükskõik millist tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomit, mis on kirjeldatud lõigus 4, lõpetage Briviact'i kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole.

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 2 aasta.

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 soovitatav.
- Kui te tarvitate Briviact'i kasutamise ajal alkoholi, võib alkoholi negatiivne toime tugevneda.

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised peavad arutama arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

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 soovitatav kasutada, kui te olete rase, kuna Briviact'i toimed rasedusele ja sündimata lapsel ei ole teada.

Briviact'i kasutamise ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest Briviact eritub rinnapiima.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

- Briviact'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.

Briviact 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 Briviact'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 Briviact'i koos teiste epilepsiaravimitega.

- Kui te alustate selle ravimi kasutamist, võtate te Briviact'i suu kaudu (tablettide või suukaudse lahuse) või seda manustatakse süsti või infusioonina.
- Briviact süste-/infusioonilahust kasutatakse lühiajaliselt juhul, kui te ei saa Briviact'i suu kaudu võtta.
- Te võite üle minna Briviact'i suukaudselt manustamiselt süste-/infusioonilahuse manustamisele ja vastupidi.

Kui palju ravimit manustatakse

Teie arst arvestab teile õige ööpäevase annuse. Võtke ööpäevane annus kaheks võrdseks annuseks jagatuna, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem ja täiskasvanud

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

Noorukid ja lapsed kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 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.

Lapsed kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg

- Kui teie laps ei saa ravimit suukaudselt võtta, võib teie lapse arst ainult paariks päevaks välja kirjutada süstitava ravimi.
- Soovitatav annus on 0,5 mg kuni 2,5 mg iga kg kehakaalu kohta, võetuna kaks korda ööpäevas. Teie lapse arst võib hiljem otsustada teie lapse annust kohandada, et leida teie lapsele parim annus.

Maksaprobleemidega inimesed

Kui teil on probleeme maksaga:

- Noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem või täiskasvanutele on maksimumannus 75 mg kaks korda ööpäevas.
- Noorukitele või lastele kehakaaluga alates 20 kg kuni vähem kui 50 kg on maksimumannus 1,5 mg iga kg kehakaalu kohta, võetuna kaks korda ööpäevas.
- Lastele kehakaaluga alates 10 kg kuni vähem kui 20 kg on maksimumannus 2 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 teile 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.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- ulatuslik villiline ja naha koorumisega lööve, eelkõige suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnsoni sündroom).

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 Briviact'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.
- Briviact'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 Briviact 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 Briviact 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 Briviact välja näeb ja pakendi sisu

Briviact 10 mg/ml süste-/infusioonilahus on selge, värvitu, steriilne lahus.
Briviact 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

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 (Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

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. / VEDIM 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

Slovenija

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

Ísland

Slovenská republika

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://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).